

BV

**(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)**

**(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international**



**(43) Date de la publication internationale  
12 juillet 2001 (12.07.2001)**

**PCT**

**(10) Numéro de publication internationale  
WO 01/49667 A1**

**(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup>:  
C07D 213/81, A01N 43/40**

**(74) Mandataire: PRAS, Jean-Louis; AVENTIS CropScience S.A., 14-20, rue Pierre Baizet, PB 9163, F-69263 Lyon Cedex 09 (FR).**

**(21) Numéro de la demande internationale:  
PCT/FR01/00044**

**(81) États désignés (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.**

**(22) Date de dépôt international: 8 janvier 2001 (08.01.2001)**

**(84) États désignés (regional): brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).**

**(25) Langue de dépôt: français**

**(26) Langue de publication: français**

**(30) Données relatives à la priorité:  
00/00140 6 janvier 2000 (06.01.2000) FR**

**Publiée:**

- *Avec rapport de recherche internationale.*
- *Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues.*

*En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.*

**(71) Déposants (pour tous les États désignés sauf US): AVENTIS CROPS SCIENCE S.A. [FR/FR]; 55, avenue René Cassin - CP 106, F-69266 Lyon Cedex 09 (FR). AVENTIS PHARMA S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond Aron, F-92165 Antony (FR).**

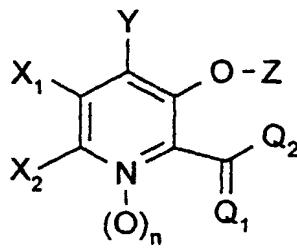
**(72) Inventeurs; et**

**(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement): BACQUE, Eric [FR/FR]; 19, rue Colas, F-91390 Morsang-sur-Orge (FR). BARRIERE, Jean-Claude [FR/FR]; 24, rue Max Ernst, F-91400 Bures sur Yvette (FR). VORS, Jean-Pierre [FR/FR]; 19, chemin de Montpellas, F-69009 Lyon (FR). NIETO-ROMAN, Francisco [ES/ES]; General Godet n°9, E-34005 Palencia (ES). VILLIER, Alain [FR/FR]; 18, chemin des Esses, F-69370 Saint Didier au Mont d'Or (FR).**

**(54) Title: METHOD FOR PREPARING HYDROXYPICOLINIC ACID DERIVATIVES**

**(54) Titre: PROCEDE DE PRÉPARATION DE DÉRIVES DE L'ACIDE 3-HYDROXYPICOLINIQUE**

**WO 01/49667 A1**



**(I)**

**(57) Abstract:** The invention concerns a method for preparing compounds of general formula (I) wherein: n, Q<sub>1</sub>, Q<sub>2</sub>, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, Y and Z are as defined in the description.

**(57) Abrégé:** Procédé de préparation des composés de formule générale (I), dans lesquels n, Q<sub>1</sub>, Q<sub>2</sub>, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, Y et Z sont tels que définis dans la description.

### Procédé de préparation de dérivés de l'acide 3-hydroxypicolinique

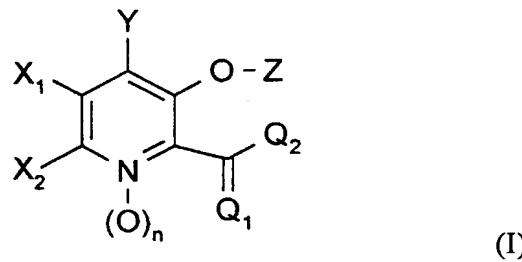
5 [0001] La présente invention concerne un procédé original de préparation de dérivés de l'acide 3-hydroxypicolinique, et plus particulièrement de dérivés de l'acide picolinique substitué en position 3 par un atome d'oxygène et éventuellement substitué en position 4.

10 [0002] De tels dérivés de l'acide 3-hydroxypicolinique sont connus dans la littérature et notamment dans la demande de brevet WO-A-99/11127 et dans la publication de Kuzo SHIBATA et coll. (*The Journal of Antibiotics*, 51 (12), (1998), 1113-1116), pour leurs propriétés fongicides contre les champignons phytopathogènes des plantes.

15 [0003] Cependant les procédés de préparation présentés ne permettent par exemple pas l'accès aux dérivés de l'acide 3-hydroxypicolinique substitués en position 4. En effet, les composés décrits dans ces publications proviennent de moûts de fermentation de composés naturels.

20 [0004] D'autres dérivés amides de l'acide 3-hydroxypicolinique sont également connus par les publications de la demande de brevet JP-11228542 et de la demande de brevet EP-A-0 690 061. Là encore les procédés de préparation présentés ne permettent pas l'accès à tous les dérivés de la présente description.

25 [0005] Ainsi, la présente invention concerne un nouveau procédé de préparation de dérivés de l'acide 3-hydroxypicolinique de formule générale (I) :

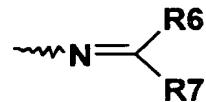


30

dans lesquels :

- n représente 0 ou 1,
- Q<sub>1</sub> est choisi parmi l'atome d'oxygène, de soufre, le groupe NR<sub>1</sub> et le groupe N-NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>,
- 5       • Q<sub>2</sub> est choisi parmi le groupe OR<sub>2</sub>, SR<sub>3</sub> et le groupe -NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, ou bien
- Q<sub>1</sub> et Q<sub>2</sub> peuvent former ensemble un cycle de 5 à 7 atomes contenant 2 à 3 atomes d'oxygène et/ou d'azote, éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les halogènes, les radicaux alkyle et haloalkyle,
- 10      • Z est choisi parmi l'atome d'hydrogène, le radical cyano, un radical alkyle, allyle, aryle, arylalkyle, propargyle, cycloalkyle, halocycloalkyle, alcényle, alcynyle, cyanoalkyle, haloalkyle, alkoxyalkyle, haloalkoxy-alkyle, alkylthioalkyle, haloalkylthioalkyle, N-alkylaminoalkyle, N,N-dialkylaminoalkyle, acylaminoalkyle, alkoxy carbonylaminoalkyle, aminocarbonylaminoalkyle, alkoxy carbonyle, N-alkylamino-carbonyle, N,N-dialkylaminocarbonyle, acyle, thioacyle, alkoxythiocarbonyle, N-alkylaminothiocarbonyle, N,N-dialkylaminothiocarbonyle, alkylsulfinyle, haloalkylsulfinyle, alkylsulfone, haloalkylsulfone, alkoxysulfone, aminosulfone, N-alkylaminosulfone, N,N-dialkylaminosulfone, arylsulfinyle, arylsulfone, aryloxy-sulfone, N-arylaminosulfone, N,N-diarylamino sulfone, et N,N-arylalkylaminosulfone ;
- 25      • Y est choisi parmi l'atome d'hydrogène, un atome d'halogène, le radical hydroxy, mercapto, nitro, thiocyanato, azido, cyano, pentafluorosulfone, un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, alkoxyalkyle, haloalkoxyalkyle, alkylthioalkyle, haloalkylthioalkyle, cyanoalkyle, cyanoalkoxy, cyanoalkylthio, alkylsulfinyle, haloalkylsulfinyle, alkylsulfone, haloalkylsulfone, alkoxysulfone, un groupe cycloalkyle, halocycloalkyle, alcényle, alcynyle, alcényloxy, alcynyloxy, alcénylthio, alcynylthio, un groupe amino, N-alkylamino, N,N-dialkylamino, -NHCOR<sub>10</sub>, -NHCSR<sub>10</sub>, N-alkylaminocarbonyl amino, N,N-dialkylaminocarbonyl-
- 30
- 35

amino, aminoalkyle, N-alkyl-aminoalkyle, N,N-dialkylaminoalkyle, acylaminoalkyle, thioacylamino, alkoxythiocarbonylamino, N-alkylaminothiocarbonylamino, N,N-dialkylaminothiocarbonylamino, N,N-arylalkylaminocarbonylamino, N-alkylsulfinylamino, N-alkylsulfonylamino, N-arylsulfinylamino, N-arylsulfonylamino, N-alkoxysulfonylamino, N-alkoxysulfinylamino, N-haloalkoxysulfinylamino, N-haloalkoxysulfonylamino,  
 5 N-arylamino, N,N-diarylamino, arylcarbonylamino, alkoxy-carbonylamino, N-arylaminocarbonylamino, N,N-diarylamino-carbonylamino, arylthiocarbonylamino, aryloxythiocarbonylamino, N-arylaminothiocarbonylamino, N,N-diarylaminothiocarbonylamino, N,N-arylalkylaminothiocarbonylamino,  
 10 un radical acyle, carboxy, carbamoyle, N-alkylcarbamoyle, N,N-dialkylcarbamoyle, alkoxy carbonyle inférieur, N-arylcarbamoyle, N,N-diarylcarbamoyle, aryloxycarbonyle, N,N-arylalkylcarbamoyle, et  
 15 un groupe imino de formule :



- X<sub>1</sub> et X<sub>2</sub> sont identiques ou différents et sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'atome d'hydrogène, un atome d'halogène, le radical hydroxy, mercapto, nitro, thiocyanato, azido, cyano, pentafluoro-sulfonyle, un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, alkoxyalkyle, haloalkoxyalkyle, alkylthioalkyle, haloalkylthioalkyle, cyanoalkyle, cyanoalkoxy, cyanoalkylthio, alkylsulfinyle, haloalkylsulfinyle, alkylsulfonyle, haloalkylsulfonyle, et alkoxy sulfonyle, ou bien  
 20
- X<sub>1</sub> et X<sub>2</sub> peuvent également être joints ensemble, formant ainsi un cycle de 4 à 8 chaînons, saturé, partiellement insaturé ou totalement insaturé, et comportant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi le soufre, l'oxygène, l'azote et le phosphore,  
 25
- R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> sont identiques ou différents et sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi un radical alkyle comprenant de 1 à 12 atomes de carbone, haloalkyle, cycloalkyle, halocycloalkyle, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, alkoxyalkyle, haloalkoxyalkyle, alkylthioalkyle, haloalkylthioalkyle, cyanoalkyle, acyle, le radical nitro, cyano, carboxy,  
 30

carbamoyle, 3-oxétanyloxycarbonyle, un radical N-alkylcarbamoyle, N,N-dialkylcarbamoyle, alkoxy carbonyle, alkylthiocarbonyle, haloalkoxycarbonyle, alkoxythiocarbonyle, haloalkoxythiocarbonyle, alkylthiothiocarbonyle, alcényle, alcynyle, N-alkylamino, N,N-dialkylamino, N-alkylaminoalkyle, et N,N-dialkylaminoalkyle, ou bien

un radical choisi parmi aryle, arylalkyle, hétérocyclyle et hétérocyclylalkyle, éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux R<sub>9</sub>, et/ou aryle et/ou arylalkyle, identiques ou différents et/ou un groupement -T-R<sub>8</sub>, ou bien,

- R<sub>1</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> sont identiques ou différents et sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'atome d'hydrogène, un radical alkyle comprenant de 1 à 12 atomes de carbone en chaîne linéaire ou ramifiée, éventuellement substitué, haloalkyle, cycloalkyle, halocycloalkyle, alkoxy, aryloxy, arylalkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, alkoxyalkyle, haloalkoxyalkyle, alkylthioalkyle, haloalkylthioalkyle, cyanoalkyle, acyle, le radical nitro, cyano, carboxy, carbamoyle, 3-oxétanyloxycarbonyle, un radical N-alkylcarbamoyle, N,N-dialkylcarbamoyle, alkoxy carbonyle, alkylthiocarbonyle, haloalkoxycarbonyle, alkoxythiocarbonyle, haloalkoxythiocarbonyle, alkylthiothiocarbonyle, alcényle, alcynyle, N-alkylamino, N,N-dialkylamino, N-alkylaminoalkyle, et N,N-dialkylaminoalkyle, ou bien

un radical choisi parmi aryle, arylalkyle, hétérocyclyle et hétérocyclylalkyle, éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux R<sub>9</sub>, et/ou aryle et/ou arylalkyle, identiques ou différents et/ou un groupement -T-R<sub>8</sub>, ou bien,

- R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> d'une part ou R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> d'autre part peuvent être joints ensemble, formant ainsi un cycle de 4 à 8 chaînons, saturé, partiellement insaturé ou totalement insaturé, et comportant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi le soufre, l'oxygène, l'azote et le phosphore,
- T représente une liaison directe ou un radical divalent choisi parmi un radical -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- , m prenant une valeur comprise entre 1 et 12, bornes incluses, le dit radical étant éventuellement interrompu ou borné par un ou deux hétéroatomes choisis parmi l'azote, l'oxygène et/ou le soufre, un

radical oxyalkylène, alkoxyalkylène, carbonyle (-CO-), oxycarbonyle (-O-CO-), carbonyloxy (-CO-O-), sulfinyle (-SO-), sulfonyle (-SO<sub>2</sub>-), oxysulfonyle (-O-SO<sub>2</sub>-), sulfonyloxy (-SO<sub>2</sub>-O-), oxysulfinyle (-O-SO-), sulfinyloxy (-SO-O-), thio (-S-), oxy (-O-), vinyle (-C=C-), éthinyle (-C≡C-), -NR<sub>9</sub>-, -NR<sub>9</sub>O-, -ONR<sub>9</sub>-, -N=N-, -NR<sub>9</sub>-NR<sub>10</sub>-, -NR<sub>9</sub>-S-, -NR<sub>9</sub>-SO-, -NR<sub>9</sub>-SO<sub>2</sub>-, -S-NR<sub>9</sub>-, -SO-NR<sub>9</sub>-, -SO<sub>2</sub>-NR<sub>9</sub>-, -CO-NR<sub>9</sub>-O-, et -O-NR<sub>9</sub>-CO-,

- R<sub>8</sub> est choisi parmi l'atome d'hydrogène et un radical aryle, ou hétérocyclyle,
- R<sub>9</sub> et R<sub>10</sub>, identiques ou différents, sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'atome d'hydrogène, un atome d'halogène, le radical hydroxy, mercapto, nitro, thiocyanato, azido, cyano ou pentafluorosulfonyle, un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, alkoxyalkyle, haloalkoxyalkyle, alkylthioalkyle, haloalkylthioalkyle, arylalkyle, cyanoalkyle, cyanoalkoxy, cyanoalkylthio, alkylsulfinyle, haloalkylsulfinyle, alkylsulfonyle, haloalkylsulfonyle, et alkoxyssulfonyle,

ainsi que les éventuels N-oxydes, isomères géométriques et/ou optiques, énantiomères et/ou diastéréoisomères, formes tautomères, les sels, complexes métalliques et métalloïdiques des composés de formule (I) tels qu'ils viennent d'être définis.

[0006] Les formes tautomères des composés de formule (I) tels que définis précédemment, sont également comprises dans l'invention. Par formes tautomères, on entend toutes formes isomériques décrites dans l'ouvrage "The tautomerism of heterocycles, Advances in Heterocyclic Chemistry, Supplement 1" par J. Elguero, C. Martin, A.R. Katritzky et P. Linda, édité par Academic Press, New York, 1976, pages 1-4.

[0007] Par ailleurs, les termes génériques suivants sont utilisés avec les significations suivantes :

- l'atome d'halogène signifie l'atome de fluor, de chlore, de brome ou d'iode,
- les radicaux alkyle, ainsi que les groupements comportant ces radicaux alkyle (alkoxy, alkylcarbonyle ou acyle, etc.) comportent, sauf indication

contraire, de 1 à 6 atomes de carbone en chaîne linéaire ou ramifiée et sont éventuellement substitués,

- les radicaux alkyle, alkoxy et halocycloalkyle halogénés peuvent comporter un ou plusieurs atomes d'halogènes identiques ou différents,
- 5        • les radicaux cycloalkyle comportent de 3 à 6 atomes de carbone et sont éventuellement substitués,
- les radicaux alcényle et alcynyle, ainsi que les groupements comportant ces radicaux, comportent, sauf indication contraire, de 2 à 6 atomes de carbone en chaîne linéaire ou ramifiée et sont éventuellement substitués,
- 10      • le radical acyle signifie alkylcarbonyle, ou cycloalkylcarbonyle, la partie alkyle contenant de 1 à 6 atomes de carbone et la partie cycloalkyle comprenant de 3 à 6 atomes de carbone, sauf précisions contraires et sont éventuellement substitués,
- le radical alkylène désigne le radical bivalent  $-(CH_2)_m-$  où m représente un entier égal à 1, 2, 3, 4, 5 ou 6,
- 15      • le terme "aryl", dans "aryle" et "arylalkyle" signifie phényle ou naphtyle, éventuellement substitué,
- le terme "hétérocyclyl" dans "hétérocyclyle" et "hétérocyclylalkyle" signifie un cycle de 4 à 10 chaînons saturé, partiellement insaturé ou insaturé, éventuellement substitué, comprenant un ou plusieurs hétéroatomes, identiques ou différents, choisis parmi azote, oxygène, soufre, silicium et phosphore,
- 20      • lorsque le radical amino est disubstitué, les deux substituants sont identiques ou différents ou bien peuvent constituer ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle azoté saturé, partiellement insaturé ou insaturé, de 5 ou 6 atomes au total,
- lorsque le radical carbamoyle est disubstitué, les deux substituants sont identiques ou différents ou bien peuvent constituer ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle azoté saturé, partiellement insaturé ou insaturé, de 5 ou 6 atomes au total,
- 25      • sauf précision contraire, l'expression "éventuellement substitué" qualifiant un groupe organique s'applique aux différents radicaux constituant ce groupe et signifie que les différents radicaux sont éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux R, et/ou aryle et/ou arylalkyle, identiques ou différents.

[0008] Selon une variante de la présente invention, celle-ci concerne un procédé de préparation des dérivés de l'acide 3-hydroxypicolinique, de formule générale (I) telle que définie ci-dessus et pour lesquels :

5        •  $X_1$  et  $X_2$  représentent chacun un atome d'hydrogène,  
• les autres substituants étant tels que définis précédemment,

10      ainsi que les éventuels N-oxydes, isomères géométriques et/ou optiques, énantiomères et/ou diastéréoisomères, formes tautomères, les sels, complexes métalliques et métalloïdiques des composés de formule (I) tels qu'ils viennent d'être définis,

15      [0009] Selon une autre variante de la présente invention, celle-ci concerne un procédé de préparation des dérivés de l'acide 3-hydroxypicolinique, de formule générale (I) telle que définie ci-dessus et pour lesquels :

•  $Q_1$  est choisi parmi l'atome d'oxygène et de soufre,  
• les autres substituants étant tels que définis précédemment,

20      ainsi que les éventuels N-oxydes, isomères géométriques et/ou optiques, énantiomères et/ou diastéréoisomères, formes tautomères, les sels, complexes métalliques et métalloïdiques des composés de formule (I) tels qu'ils viennent d'être définis,

25      [0010] Selon une troisième variante de la présente invention, celle-ci concerne un procédé de préparation des dérivés de l'acide 3-hydroxypicolinique, de formule générale (I) telle que définie ci-dessus et pour lesquels :

30      • Z est choisi parmi un radical alkyle et l'atome d'hydrogène ou un radical clivable susceptible de redonner l'hydrogène, par exemple, alkoxyalkyle, haloalkoxy-alkyle, alkylthioalkyle, haloalkylthioalkyle, N-alkylamino-alkyle, N,N-dialkylaminoalkyle, acylaminoalkyle, acyle, thioacyle, cyanoalkyle, alkoxythiocarbonyle, N-alkylaminothiocarbonyle, N,N-dialkylaminothiocarbonyle, ou alkylsulfinyle,  
• les autres substituants étant tels que définis précédemment,

ainsi que les éventuels N-oxydes, isomères géométriques et/ou optiques, énantiomères et/ou diastéréoisomères, formes tautomères, les sels, complexes métalliques et métalloïdiques des composés de formule (I) tels qu'ils viennent d'être définis,

5

[0011] Une autre variante de la présente invention concerne un procédé de préparation des dérivés de l'acide 3-hydroxypicolinique, de formule générale (I) telle que définie ci-dessus et pour lesquels :

- Y est choisi parmi l'atome d'hydrogène, un atome d'halogène, le radical hydroxy, mercapto, nitro, thiocyanato, azido, cyano, pentafluorosulfonyle, un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, alkoxyalkyle, haloalkoxyalkyle, alkylthioalkyle, haloalkylthioalkyle, alkylsulfinyle, haloalkylsulfinyle, alkylsulfonyle, haloalkylsulfonyle, alkoxy sulfonyle, un groupe amino, N-alkylamino, N,N-dialkylamino, -NHCOR<sub>10</sub>, -NHCSR<sub>10</sub>, N-aryl amino, N,N-diaryl amino, arylcarbonyl amino, arylthiocarbonyl amino, aryloxythiocarbonyl amino, et N,N-arylalkylaminothiocarbonyl amino,
- les autres substituants étant tels que définis précédemment,

20 ainsi que les éventuels N-oxydes, isomères géométriques et/ou optiques, énantiomères et/ou diastéréoisomères, formes tautomères, les sels, complexes métalliques et métalloïdiques des composés de formule (I) tels qu'ils viennent d'être définis,

25 [0012] Selon encore une autre variante de la présente invention, celle-ci concerne un procédé de préparation des dérivés de l'acide 3-hydroxypicolinique, de formule générale (I) telle que définie ci-dessus et pour lesquels :

- Q<sub>2</sub> représente un groupe -NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, dans lequel R<sub>4</sub> représente l'atome d'hydrogène, et R<sub>5</sub> est choisi parmi un radical alkyle comprenant de 1 à 30 12 atomes de carbone en chaîne linéaire ou ramifiée, éventuellement substitué, haloalkyle, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, alcényle, alcynyle et un radical choisi parmi aryle, arylalkyle, hétérocyclique et hétérocyclalkyle, éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux R<sub>6</sub> et/ou aryle et/ou arylalkyle, identiques ou différents et/ou un groupement -T-R<sub>8</sub>,

- les autres substituants étant tels que définis précédemment,

ainsi que les éventuels N-oxydes, isomères géométriques et/ou optiques, énantiomères et/ou diastéréoisomères, formes tautomères, les sels, complexes métalliques et métalloïdiques des composés de formule (I) tels qu'ils viennent d'être définis,

[0013] Plus particulièrement, la présente invention concerne un procédé de préparation des dérivés de l'acide 3-hydroxypicolinique, de formule générale (I) telle que définie ci-dessus possédant les caractéristiques suivantes prises isolément ou en combinaison :

- $X_1$  et  $X_2$  représentent chacun un atome d'hydrogène,
- Z est choisi parmi un radical alkyle et l'atome d'hydrogène ou un radical clivable susceptible de redonner l'hydrogène, par exemple, alkoxyalkyle, haloalkoxy-alkyle, alkylthioalkyle, haloalkylthioalkyle, N-alkylamino-alkyle, N,N-dialkylaminoalkyle, acylaminoalkyle, acyle, thioacyle, cyanoalkyle, alkoxythiocarbonyle, N-alkylaminothiocarbonyle, N,N-dialkylaminothiocarbonyle, ou alkylsulfinyle,
- Y est choisi parmi l'atome d'hydrogène, un atome d'halogène, le radical hydroxy, mercapto, nitro, thiocyanato, azido, cyano, pentafluorosulfonyle, un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, alkoxyalkyle, haloalkoxyalkyle, alkylthioalkyle, haloalkylthioalkyle, alkylsulfinyle, haloalkylsulfinyle, alkylsulfonyle, haloalkylsulfonyle, alkoxy sulfonyle, un groupe amino, N-alkylamino, N,N-dialkylamino, -NHCOR<sub>10</sub>, -NHCSR<sub>10</sub>, N-arylmino, N,N-diarylmino, arylcarbonylamino, arylthiocarbonylamino, aryloxythiocarbonylamino, N,N-arylalkylaminothiocarbonylamino,
- Q<sub>1</sub> est choisi parmi l'atome d'oxygène et de soufre,
- Q<sub>2</sub> représente un groupe -NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, dans lequel R<sub>4</sub> représente l'atome d'hydrogène, et R<sub>5</sub> est choisi parmi un radical alkyle comprenant de 1 à 12 atomes de carbone en chaîne linéaire ou ramifiée, éventuellement substitué, haloalkyle, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, alcényle, alcynyle et un radical choisi parmi aryle, arylalkyle, hétérocyclyle et hétérocyclalkyle, éventuellement substitué par un ou

plusieurs radicaux R<sub>9</sub> et/ou aryle et/ou arylalkyle, identiques ou différents et/ou un groupement -T-R<sub>8</sub>,

- les autres substituants étant tels que définis précédemment,

5 ainsi que les éventuels N-oxydes, isomères géométriques et/ou optiques, énantiomères et/ou diastéréoisomères, formes tautomères, les sels, complexes métalliques et métalloïdiques des composés de formule (I) tels qu'ils viennent d'être définis,

10 [0014] Plus particulièrement encore, la présente invention concerne un procédé de préparation des dérivés de l'acide 3-hydroxypicolinique, de formule générale (I) telle que définie ci-dessus possédant les caractéristiques suivantes :

- X<sub>1</sub> et X<sub>2</sub> représentent chacun un atome d'hydrogène,
- Z est choisi parmi un radical alkyle et l'atome d'hydrogène ou un radical clivable susceptible de redonner l'hydrogène, par exemple, alkoxyalkyle, haloalkoxy-alkyle, alkylthioalkyle, haloalkylthioalkyle, N-alkylamino-alkyle, N,N-dialkylaminoalkyle, acylaminoalkyle, acyle, thioacyle, cyanoalkyle, alkoxythiocarbonyle, N-alkylaminothiocarbonyle, N,N-dialkylaminothiocarbonyle, ou alkylsulfinyle,
- 15 • Y est choisi parmi l'atome d'hydrogène, un atome d'halogène, le radical hydroxy, mercapto, nitro, thiocyanato, azido, cyano, pentafluorosulfonyle, un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, alkoxyalkyle, haloalkoxyalkyle, alkylthioalkyle, haloalkylthioalkyle, alkylsulfinyle, haloalkylsulfinyle, alkylsulfonyle, haloalkylsulfonyle, alkoxsulfonyle, un groupe amino, N-alkylamino, N,N-dialkylamino, -NHCOR<sub>10</sub>, -NHCSR<sub>10</sub>, N-arylmino, N,N-diarylmino, arylcarbonylmino, arylthiocarbonylmino, aryloxythiocarbonylmino, et N,N-arylalkylaminothiocarbonylmino,
- 20 • Q<sub>1</sub> est choisi parmi l'atome d'oxygène et de soufre,
- Q<sub>2</sub> représente un groupe -NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, dans lequel R<sub>4</sub> représente l'atome d'hydrogène, et R<sub>5</sub> est choisi parmi un radical alkyle comprenant de 1 à 12 atomes de carbone en chaîne linéaire ou ramifiée, éventuellement substitué, haloalkyle, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, alcényle, alcynyle et un radical choisi parmi aryle, arylalkyle, hétérocyclyle et hétérocyclalkyle, éventuellement substitué par un ou

plusieurs radicaux R<sub>9</sub> et/ou aryle et/ou arylalkyle, identiques ou différents et/ou un groupement -T-R<sub>8</sub>,

- les autres substituants étant tels que définis précédemment,

5 ainsi que les éventuels N-oxydes, isomères géométriques et/ou optiques, énantiomères et/ou diastéréoisomères, formes tautomères, les sels, complexes métalliques et métalloïdiques des composés de formule (I) tels qu'ils viennent d'être définis,

10 [0015] Plus spécifiquement encore, la présente invention concerne un procédé de préparation des dérivés de l'acide 3-hydroxypicolinique, de formule générale (I) telle que définie ci-dessus possédant les caractéristiques suivantes :

- X<sub>1</sub> et X<sub>2</sub> représentent chacun un atome d'hydrogène,
- Z est choisi parmi un radical alkyle et l'atome d'hydrogène ou un radical clivable susceptible de redonner l'hydrogène, par exemple, alkoxyalkyle, haloalkoxy-alkyle, alkylthioalkyle, haloalkylthioalkyle, N-alkylamino-alkyle, N,N-dialkylaminoalkyle, acylaminoalkyle, acyle, thioacyle, cyanoalkyle, alkoxythiocarbonyle, N-alkylaminothiocarbonyle, N,N-dialkylaminothiocarbonyle, ou alkylsulfinyle,
- 15 • Y est choisi parmi l'atome d'hydrogène, un atome d'halogène, le radical hydroxy, azido, alkoxy, alkylthio, alkylsulfone, un groupe amino, -NHCOR<sub>10</sub>, et -NHCSR<sub>10</sub>,
- Q<sub>1</sub> représente l'atome d'oxygène,
- Q<sub>2</sub> représente un groupe -NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, dans lequel R<sub>4</sub> représente l'atome d'hydrogène, et R<sub>5</sub> est choisi parmi un radical aryle, arylalkyle, hétérocyclique et hétérocyclalkyle, éventuellement substitué par un ou plusiers radicaux R<sub>9</sub> et/ou aryle et/ou arylalkyle, identiques ou différents et/ou un groupement -T-R<sub>8</sub>,
- 20 • les autres substituants étant tels que définis précédemment,

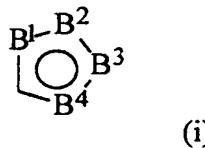
25 30 ainsi que les éventuels N-oxydes, isomères géométriques et/ou optiques, énantiomères et/ou diastéréoisomères, formes tautomères, les sels, complexes métalliques et métalloïdiques des composés de formule (I) tels qu'ils viennent d'être définis.

[0016] Dans le cadre de la présente invention, le terme "aryle" signifie phényle ou naphtyle, le terme "arylalkyle" signifiant alors phénylalkyle ou naphtylalkyle, plus particulièrement benzyle, phénéthyle, phénylpropyle, phénylbutyle, naphtylméthyle, naphtyléthyle, naphtylpropyle, ou naphtylbutyle. Il est entendu que ces différents 5 radicaux peuvent être éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux R, et/ou aryle et/ou arylalkyle, identiques ou différents.

[0017] Les termes hétérocyclyle et hétérocyclylalkyle sont définis de façon similaire, étant entendu que "hétérocycle" signifie un monocycle ou un bicycle de 4 à 10 10 chaînons saturé, partiellement insaturé ou insaturé, comprenant au moins un hétéroatome choisi parmi azote, oxygène, soufre, silicium et phosphore.

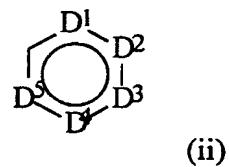
[0018] Plus particulièrement le terme "hétérocycle" s'entend comme étant un des cycles (i) à (v) suivants :

15 • un cycle à 5 maillons décrit par la formule (i) :



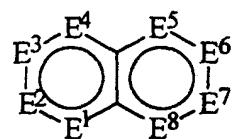
dans laquelle chacun des groupes de la liste B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup>, B<sup>3</sup>, B<sup>4</sup>, est choisi 20 parmi les atomes de carbone, d'azote, d'oxygène et de soufre de telle sorte que ladite liste comprenne de 0 à 3 atomes de carbone, de 0 à 1 atome de soufre, de 0 à 1 atome d'oxygène et de 0 à 4 atomes d'azote ;

• un cycle à 6 maillons décrit par la formule (ii) :



dans laquelle chacun des groupes de la liste D<sup>1</sup>, D<sup>2</sup>, D<sup>3</sup>, D<sup>4</sup>, D<sup>5</sup>, est 25 choisi parmi les atomes de carbone ou d'azote de telle sorte que ladite liste comprenne de 1 à 4 atomes de carbone et de 1 à 4 atomes d'azote ;

• deux cycles fusionnés à 6 maillons chacun, décrits par la formule (iii) :

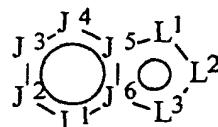


(iii)

dans laquelle chacun des groupes de la liste  $E^1, E^2, E^3, E^4, E^5, E^6, E^7, E^8$  est choisi parmi les atomes de carbone ou d'azote de telle sorte que ladite liste comprenne de 4 à 7 atomes de carbone et de 1 à 4 atomes d'azote ;

5

- un cycle à 6 maillons et un cycle à 5 maillons fusionnés décrits par la formule (iv) :



(iv)

dans laquelle :

10

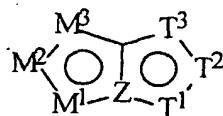
- \* chacun des groupes de la liste  $J^1, J^2, J^3, J^4, J^5, J^6$  est choisi parmi les atomes de carbone ou d'azote de telle sorte que ladite liste comprenne de 3 à 6 atomes de carbone, et de 0 à 3 atomes d'azote ; et

15

- \* chacun des groupes de la liste  $L^1, L^2, L^3$  est choisi parmi les atomes de carbone, d'azote, d'oxygène ou de soufre de telle sorte que ladite liste comprenne de 0 à 3 atomes de carbone, de 0 à 1 atome de soufre, de 0 à 1 atome d'oxygène et de 0 à 3 atomes d'azote ; et
- \* chacun des groupes de la liste  $J^1, J^2, J^3, J^4, J^5, J^6, L^1, L^2, L^3$  est choisi de telle façon que ladite liste comprenne de 3 à 8 atomes de carbone ;

20

- deux cycles fusionnés à 5 maillons chacun décrits par la formule (v) :



(v)

dans laquelle :

25

chacun des groupes de la liste  $M^1, M^2, M^3$ , représente les atomes de carbone, d'azote, d'oxygène ou de soufre de telle sorte que ladite liste comprenne de 0 à 3 atomes de carbone, de 0 à 1 atome de soufre, de 0 à 1 atome d'oxygène et de 0 à 3 atomes d'azote ;

chacun des groupes de la liste T<sup>1</sup>, T<sup>2</sup>, T<sup>3</sup> représentent les atomes de carbone, d'azote, d'oxygène ou de soufre de telle sorte que ladite liste comprenne de 0 à 3 atomes de carbone, de 0 à 1 atome de soufre, de 0 à 1 atome d'oxygène et de 0 à 3 atomes d'azote ;

5

Z représente l'atome de carbone ou d'azote ;

chacun des groupes de la liste M<sup>1</sup>, M<sup>2</sup>, M<sup>3</sup>, T<sup>1</sup>, T<sup>2</sup>, T<sup>3</sup> est choisi de telle façon que ladite liste comprenne de 0 à 6 atomes de carbone.

[0019] Plus particulièrement encore le terme "hétérocycle" signifie dans la présente invention : furaphe, pyrrole, thiophényle, pyrazolyle, imidazolyle, oxazolyle, isoxazolyle, thiazolyle, isothiazolyle, 1,2,3-oxadiazolyle, 1,2,4-oxadiazolyle, 1,2,5-oxadiazolyle, 1,3,4-oxadiazolyle, 1,2,3-thiadiazolyle, 1,2,4-thiadiazolyle, 1,2,5-thiadiazolyle, 1,3,4-thiadiazolyle, 1,2,3-triazolyle, 1,2,4-triazolyle, tétrazolyle, pyridyle, pyrimidinyle, pyrazinyle, pyridazinyle, 1,2,3-triazinyle, 1,2,4-triazinyle, 1,3,5-triazinyle, 1,2,3,4-tétrazinyle, 1,2,3,5-tétrazinyle, 1,2,4,5-tétrazinyle, benzimidazolyle, indazolyle, benzotriazolyle, benzoxazolyle, 1,2-benzisoxazolyle, 2,1-benzisoxazolyle, benzothiazolyle, 1,2-benzothiazolyle, 2,1-benzothiazolyle, 1,2,3-benzoxadiazolyle, 1,2,5-benzoxadiazolyle, 1,2,3-benzothiadiazolyle, 1,2,5-benzothiadiazolyle, quinoléinyle, isoquinoléinyle, quinoxazolinyle, 20 quinazolinyle, cinnolyle ou phtalazyle, ptéridinyle, benzotriazinyle, 1,5-naphthyridinyle, 1,6-naphthyridinyle, 1,7-naphthyridinyle, 1,8-naphthyridinyle, imidazo[2,1-b]thiazolyle, thieno[3,4-b]pyridyle, purine, ou encore pyrrolo[1,2-b]thiazolyle.

[0020] De manière tout à fait particulière, la présente invention concerne un procédé de préparation des dérivés de l'acide 3-hydroxypicolinique, de formule générale (I) telle que définie ci-dessus, dérivés qui sont :

- le 3-hydroxy-N-{[3-(trifluorométhyl)benzyl]oxy}-2-pyridine carboxamide,
- le 1-{3-hydroxy-2-[(4-phénoxyanilino)carbonyl]-4-pyridinyl}-1,2-triazadién-2-iun,
- le 4-amino-3-hydroxy-N-{4-[4-(trifluorométhyl)phénoxy]phényl}-2-pyridine carboxamide,
- le 4-amino-3-hydroxy-N-[4-(4-méthylphénoxy)phényl]-2-pyridine carboxamide,

35

- le 4-(formylamino)-3-hydroxy-N-{4-[3-(trifluorométhyl)phénoxy] phényle}-2-pyridine carboxamide,
- le N-[4-(4-chlorophénoxy)phényle]-4-(formylamino)-3-hydroxy-2-pyridine carboxamide,
- 5        • le 4-(formylamino)-3-hydroxy-N-{4-[4-(trifluorométhyl)phénoxy] phényle}-2-pyridine carboxamide, et
- le N-[4-(benzyloxy)phényle]-4-(formylamino)-3-hydroxy-2-pyridine carboxamide,

10        ainsi que les éventuels N-oxydes, isomères géométriques et/ou optiques, énantiomères et/ou diastéréoisomères, formes tautomères, les sels, complexes métalliques et métalloïdiques.

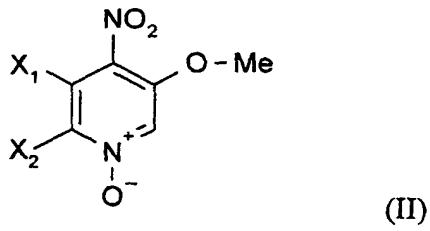
15        [0021] Les composés de formule générale (I) et les composés éventuellement utilisables à titre d'intermédiaires dans les procédés de préparation, et qui seront définis à l'occasion de la description de ces procédés, peuvent exister sous une ou plusieurs formes d'isomères géométriques selon le nombre de doubles liaisons du composé. Les composés de formule générale (I) où Q<sub>1</sub> est -NR<sub>1</sub> ou -N-NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> peuvent comporter 2 isomères géométriques différents notés (E) ou (Z) suivant la configuration des deux doubles liaisons. La notation E et Z peut être remplacée respectivement par les termes syn et anti, ou cis et trans. On se rapportera notamment 20 à l'ouvrage de E. Eliel et S. Wilen "Stereochemistry of Organic Compounds", Ed. Wiley (1994), pour la description et l'utilisation de ces notations.

25        [0022] Les composés de formule générale (I) et les composés éventuellement utilisables à titre d'intermédiaires dans les procédés de préparation, et qui seront définis à l'occasion de la description de ces procédés, peuvent exister sous une ou plusieurs formes d'isomères optiques ou chiraux selon le nombre de centres asymétriques du composé. L'invention concerne donc aussi bien tous les isomères optiques que leurs mélanges racémiques ou scalémiques (on désigne par scalémique 30 un mélange d'énantiomères dans des proportions différentes), ainsi que les mélanges de tous les stéréoisomères possibles en toutes proportions. La séparation des diastéréoisomères et/ou des isomères optiques peut s'effectuer selon les méthodes connues en soi (E. Eliel *ibid.*).

[0023] La présente invention concerne donc le procédé de préparation des composés de formule générale (I) et des composés éventuellement utilisables à titre d'intermédiaires dans les procédés de préparation, décrits de manière générale ci-dessous. Bien que générale, cette méthode de préparation fournit l'ensemble des 5 conditions opératoires à mettre en œuvre pour la synthèse des composés de formule (I) selon la présente invention. Il est bien entendu cependant que l'homme du métier saura adapter cette méthode en fonction des spécificités de chacun des composés qu'il voudra synthétiser.

10 [0024] La préparation des réactifs utilisés dans l'une ou l'autre des méthodes de préparation générale, est habituellement connue en soi et est habituellement décrite spécifiquement dans l'art antérieur ou d'une manière telle que l'homme de l'art peut l'adapter au but souhaité. L'art antérieur utilisable par l'homme de l'art pour établir les 15 conditions de préparation des réactifs, peut être trouvé dans de nombreux ouvrages généraux de chimie comme "Advanced Organic Chemistry" de J.March, Ed. Wiley (1992), "Methoden der organischen Chemie" (Houben-Weyl), Ed. Georg Thieme Verlag ou les "Chemical Abstracts" Ed. American Chemical Society ainsi que dans les bases de données informatiques accessibles au public.

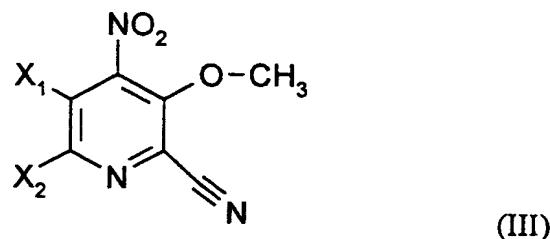
20 [0025] Ainsi, les composés de formule générale (I) peuvent avantageusement être préparés à partir d'un composé de formule (II) (décrit par exemple dans le brevet US-5,652,363) :



25

dans lequel X<sub>1</sub> et X<sub>2</sub> sont tels que définis précédemment,

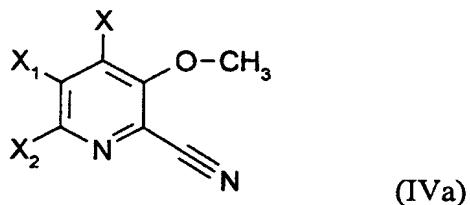
qui est mis au contact d'un cyanure, de dérivés alcalins ou alcalino-terreux de l'acide cyanhydrique en présence d'un agent alkylant et d'un solvant ou de cyanure de triméthylsilyle en présence de chlorure de diméthylcarbamoyle et d'un solvant, 30 pour conduire aux composés de formule (III) :



dans lesquels X<sub>1</sub> et X<sub>2</sub> sont tels que définis précédemment.

5

[0026] Les composés de formule (III) ci-dessus peuvent être transformés en dérivés halogénés correspondants de formule (IVa) :



10

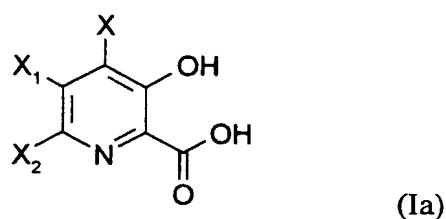
dans lesquels X<sub>1</sub> et X<sub>2</sub> sont tels que précédemment définis et X représente un atome d'halogène choisi parmi fluor, chlore, brome ou iodé,

15

par réaction avec un halogénure d'acyle en présence d'un solvant, tel que, de préférence, mais non exclusivement, un solvant éthétré comme le diéthyléther, le diisopropyléther, le tétrahydrofurane, le dioxane, le 1,2-diméthoxyéthane.

[0027] Les dérivés halogénés de formule (IVa) sont alors hydrolysés en composés de formule (Ia) :

20



dans lesquels X, X<sub>1</sub> et X<sub>2</sub> sont tels que précédemment définis,

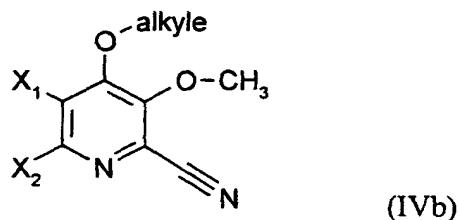
par action d'hydracide à chaud - ou d'une base forte minérale, éventuellement en présence d'eau oxygénée – et éventuellement de tribromure de bore comme décrit dans les ouvrages précités.

5 [0028] Une variante possible pour cette réaction d'hydrolyse consiste à traiter le nitrile de formule (IVa) par un acide, en particulier l'acide chlorhydrique, iodhydrique ou bromhydrique, ou les acides alkylsulfoniques, cette réaction d'hydrolyse étant réalisée dans l'acide en excès, en l'absence ou en présence d'un solvant, au reflux ou à une température comprise entre 20°C et 200°C.

10

[0029] Les composés de formules (III) ou (IVa) peuvent également être mis au contact d'un alcool ou d'un alcoolate en présence d'un solvant tel que, de préférence, mais non exclusivement, un solvant protique ou polaire aprotique, pour conduire aux composés de formule (IVb) :

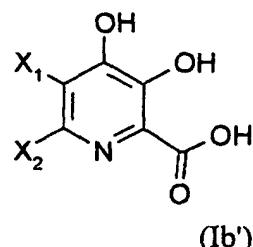
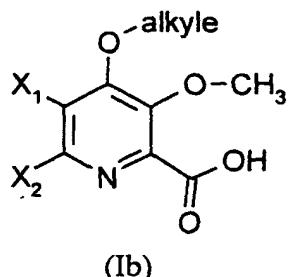
15



dans lesquels X<sub>1</sub> et X<sub>2</sub> sont tels que précédemment définis,

20 puis engagés dans une réaction d'hydrolyse selon des conditions opératoires similaires à celles utilisées pour la formation des composés de formule (Ia), pour conduire aux composés de formules respectives (Ib) et (Ib') :

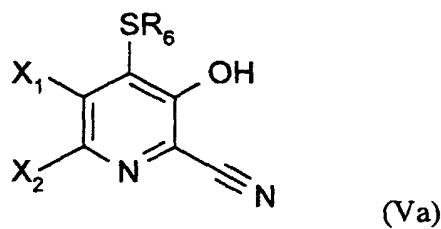
25



dans lesquels X<sub>1</sub> et X<sub>2</sub> sont tels que précédemment définis.

[0030] Les composés de formule (IVa) peuvent également être transformés en dérivés d'acide picolinique de formule (Va) :

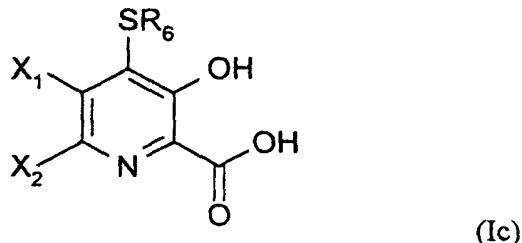
5



dans lesquels  $X_1$ ,  $X_2$  et  $R_6$  sont tels que définis précédemment,

en faisant réagir un composé de formule  $R_6SH$ , ou un sel alcalin ou alcalino-terreux correspondant, dans un solvant aprotique polaire, comme la diméthylformamide, la diméthylacétamide, la N-méthylpyrrolidone, la diméthylproylène-urée, le diméthylsulfoxyde, à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du solvant. Les nitriles de formule (Va) peuvent alors être engagés dans une réaction d'hydrolyse pour conduire aux acides correspondants de formule (Ic) :

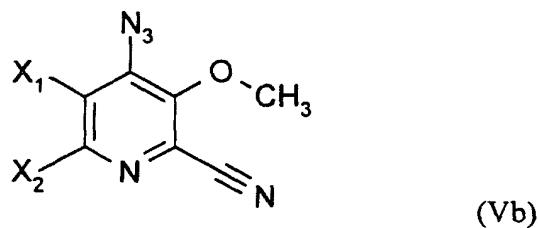
15



dans lesquels  $X_1$ ,  $X_2$  et  $R_6$  sont tels que définis précédemment,

selon une réaction similaire à celle employée pour la formation des composés de formule (Ia).

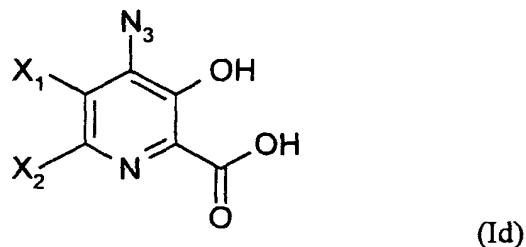
[0031] Les halogénures de formule (IVa) peuvent encore être traités avec un sel de l'acide azothydrique, plus particulièrement avec l'azoture de sodium, pour conduire aux composés de formule (Vb) :



dans lesquels  $X_1$  et  $X_2$  sont tels que définis précédemment,

5 cette réaction étant conduite préférentiellement dans un solvant polaire aprotique comme la diméthylformamide, la diméthylacétamide, la N-méthylpyrrolidone, la diméthylprolylène-urée ou le diméthylsulfoxyde, à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du solvant.

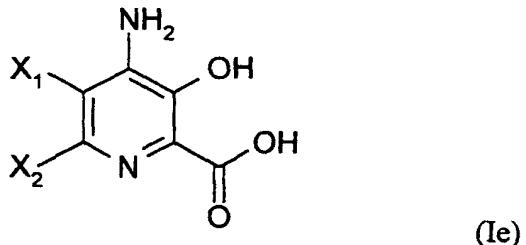
10 [0032] Les composés de formule (Vb) peuvent alors être hydrolysés selon des techniques similaires à celles présentées pour la préparation des acides de formule (Ia) ci-dessus, pour conduire aux acides de formule (Id) :



15

dans lesquels  $X_1$  et  $X_2$  sont tels que définis précédemment.

[0033] Les nitrites de formule (Id) sont alors éventuellement réduits en dérivés aminés de formule (Ie) :



20

dans lesquels  $X_1$  et  $X_2$  sont tels que définis précédemment,

par action d'un agent réducteur, tel que par exemple l'aluminohydure de lithium, la triphénylphosphine ou l'hydrogène en présence d'un catalyseur, ou encore tout autre réducteur comme décrit J. March, *ibid*, p 1219-1220.

5

[0034] Les acides de formules (Ia) à (Ie) peuvent être transformés en thioacides, en dérivés imino ( $-\text{C}(=\text{N}\text{R}_1)$ ) ou encore amino-imino ( $-\text{C}(=\text{N}-\text{NR}_4\text{R}_5)$ ) selon des techniques classiques bien connues de l'homme du métier spécialiste en synthèse organique.

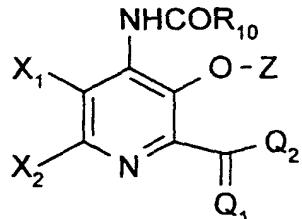
10

[0035] De même, les acides (Ia) à (Ie), ou leurs dérivés thio, imino et imino-amino définis ci-dessus, substitués en position 3 (par rapport à l'atome d'azote pyridinique) par  $-\text{OH}$  ou  $-\text{methoxy}$  peuvent être soumis à diverses réactions déjà connues dans l'art antérieur afin de conduire aux dérivés correspondants substitués en position 3 (par rapport à l'atome d'azote pyridinique) par  $-\text{O-Z}$ , Z étant tel que défini pour les composés de formule (I).

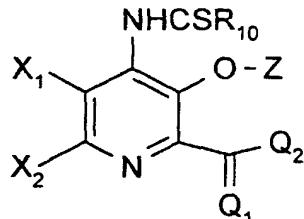
15

[0036] Les composés de formule (I) définie précédemment pour lesquels Y représente le radical amino ( $-\text{NH}_2$ ) peuvent être mis au contact d'un agent acylant en présence d'un solvant et éventuellement d'une base. Par agent acylant, on entend préférentiellement mais de manière non limitative, un halogénure d'acyle, un anhydride, un acide, un ester, un amide primaire, et leurs homologues thio-, comme décrit dans J. March, *ibid*, pages 417-424, afin de conduire aux composés de formules (VIa) et (VIb) :

20



(VIa)

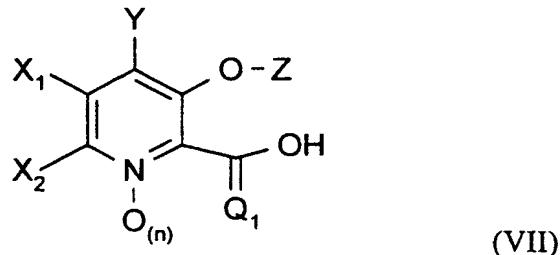


(VIb),

dans lesquels  $\text{X}_1$ ,  $\text{X}_2$ ,  $\text{Q}_1$ ,  $\text{Q}_2$ ,  $\text{Z}$  et  $\text{R}_{10}$  sont tels que définis précédemment.

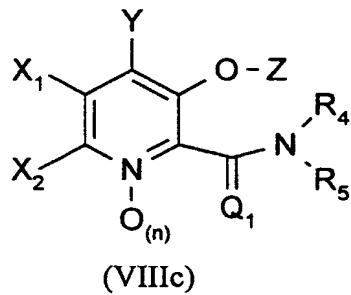
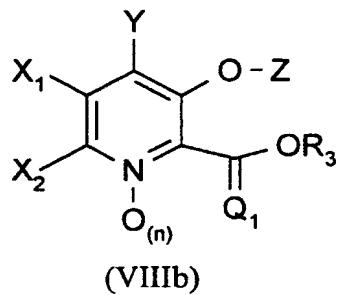
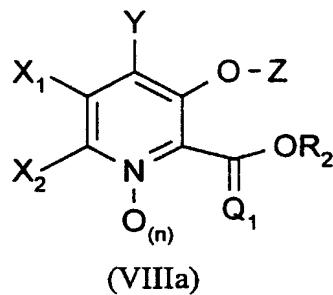
25

[0037] Les dérivés d'acide picolinique de formule (VII) :



5 dans lesquels  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $Q_1$ ,  $n$ ,  $Z$  et  $Y$  sont tels que définis précédemment,

peuvent être mis en contact avec un réactif de formule  $R_2OH$ ,  $R_3SH$ , ou  $HNR_4R_5$ ,  $R_2$ ,  
10  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$  étant tels que définis précédemment, pour conduire respectivement aux  
composés de formules (VIIIa), (VIIIb), et (VIIIc), formant l'ensemble des composés  
de formule (VIII) :



15 cas particuliers des composés de formule (I) dans lesquels  $Q_2$  représente  
respectivement  $-OR_2$ ,  $-SR_3$ , et  $-NR_4R_5$ .

[0038] La réaction précédente est réalisée en présence d'un agent activant comme le chlorure de thionyle, le chlorure d'oxalyle, le dicyclo carbodi-imide, le chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodi-imide, le 1-hydroxybenzotriazole, l'oxychlorure de phosphore ou d'autres comme décrits dans les ouvrages de référence en présence base organique ou inorganique, en l'absence ou en présence d'un solvant. Ces réactifs peuvent être le cas échéant liés à une résine polymérique.

[0039] La réaction est généralement effectuée à une température comprise entre -80°C et 180°C (de préférence entre 0°C et 150°C) ou au point d'ébullition du solvant utilisé. Le solvant approprié pour cette réaction peut être un hydrocarbure aliphatique comme le pentane, l'hexane, l'heptane, l'octane, un hydrocarbure aromatique comme le benzène, le toluène, les xylènes, les halogénobenzènes, un éther comme le diéthyléther, le di-isopropyléther, le tétrahydrofurane, le dioxane, le diméthoxyéthane, un hydrocarbure halogéné comme le dichlorométhane, le chloroforme, le 1,2-dichloroéthane, le 1,1,1-trichloroéthane, un ester comme l'acétate de méthyle, l'acétate d'éthyle, un nitrile comme l'acetonitrile, le propionitrile, le benzonitrile, un solvant polaire aprotique comme la diméthylformamide, la diméthylacétamide, la N-méthylpyrrolidone, la diméthylprolylèneurée, le diméthylsulfoxyde, la pyridine ou l'eau. Des mélanges de ces différents solvants peuvent être également utilisés.

15

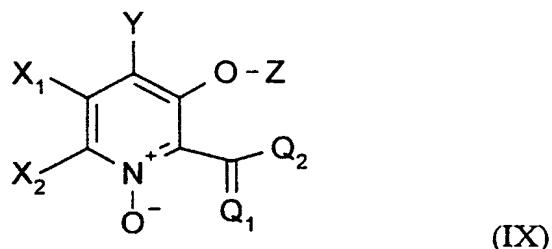
[0040] La durée réactionnelle dépend des conditions utilisées et est généralement comprise entre 0,1 à 48 h. Comme base organique ou inorganique appropriée pour cette réaction, on peut citer les hydroxydes de métaux alcalins et alcalino-terreux comme l'hydroxyde de sodium, de potassium, de césum ou de calcium, les alcoolates de métaux alcalins et alcalino-terreux comme le *tertio*-butylate de potassium, les hydrures de métaux alcalins et alcalino-terreux, comme l'hydrure de sodium, de potassium ou de césum, les carbonates et bicarbonates de métaux alcalins et alcalino-terreux comme le carbonate de sodium, de potassium, de calcium ou le bicarbonate de sodium, de potassium ou de calcium, les bases organiques, de préférences azotées, comme la pyridine, les alkylpyridines, les alkylamines comme la triméthylamine, la triéthylamine ou la di-isopropyléthylamine, les dérivés aza comme le 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ène ou le 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène.

25

[0041] La réaction peut-être conduite en utilisant un excès de base liquide à la température réactionnelle, celle-ci agissant alors aussi comme solvant . On peut citer les bases organiques azotés comme la pyridine ou les alkylpyridines.

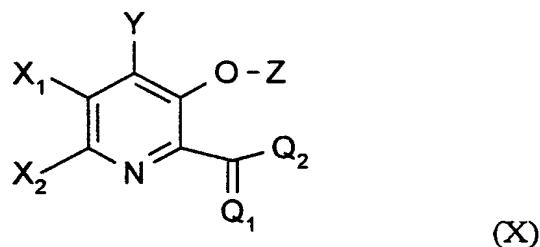
[0042] Il n'y a pas de limitation stricte pour les proportions relatives des composés de formule (VII) et de formule (VIII). Il est cependant avantageux de choisir un rapport molaire (VIII) / (VII) compris entre 0,1 et 10, de préférence 0,5 à 2.

5 [0043] Les composés de formule générale (IX) :



cas particuliers des composés de formule (I) pour lesquels n est égal à 1,

10 peuvent être obtenus par un procédé consistant à mettre en contact un composé de formule (X) :



15 cas particulier des composés de formule (I) pour lesquels n est égal à zéro,

avec un agent oxydant comme décrit dans J. March, *ibid.*, pp. 1200, en particulier l'eau oxygénée ou les peracides carboxyliques, boroniques, sulfurique.

20 [0044] Il doit être entendu que les réactions décrites dans les paragraphes précédents peuvent être effectuées dans tout ordre différent et convenable pour obtenir les composés de formule (I) souhaités. L'ordre des réactions sera tout particulièrement fixé par les impératifs de compatibilité des différents substituants du noyau pyridinique. Les compatibilités des différents radicaux et réactifs utilisés sont bien connues de l'homme du métier qui pourra de plus se référer aux exemples de

préparation des composés de formule (I) exposés plus loin dans cette description.

[0045] Les dérivés de l'acide 3-hydroxypicolinique de formule (I) décrits dans la présente invention sont utiles dans le domaine agrochimique et en thérapeutique humaine et animale. En effet, dérivés de l'acide 3-hydroxypicolinique de formule (I) possèdent d'intéressantes propriétés anti-fongiques leur permettant de lutter efficacement contre les maladies fongiques des cultures et également contre les maladies fongiques rencontrées chez les animaux et les humains. Le grand potentiel anti-fongique des composés de formule (I) permet également leur utilisation dans tous les domaines pour lesquels une lutte contre les champignons microscopiques, telles que par exemple les moisissures, est requise et/ou nécessaire.

10

[0046] Les exemples suivants illustrent de manière non limitative quelques exemples de préparation de dérivés de l'acide 3-hydroxypicolinique. Dans les exemples qui suivent, "PF" signifie "Point de Fusion" et est exprimé en ° Celsius (°C).

15

**Exemple a) : Préparation de la 2-cyano-3-méthoxy-4-nitropyridine**

Un mélange de 12,5 g (12,5 moles) du N-oxyde de la 3-méthoxy-4-nitropyridine, 7,72 ml (1,1 eq.) de sulfate de méthyle et 70 ml de 1,2-dichloroéthane est chauffé à 70°C pendant 2,5 heures. On laisse refroidir et on ajoute 70 ml d'eau. On refroidit dans un bain de glace et de sel et on additionne, par portions, 7,55 g (2,1 moles) de cyanure de sodium en contrôlant que la température ne dépasse pas 10°C. Après 4 heures d'agitation, le mélange réactionnel est extrait avec l'éther éthylique, la phase organique est lavée à l'eau, concentrée et le résidu chromatographié (acétate d'éthyle/dichlorométhane). On obtient 7,06 g d'une huile jaune (Rendement 53 %).

25

**Exemple b) : Préparation de 4-bromo-2-cyano-3-méthoxypyridine**

Un mélange de 6 g (0,0335 moles) de 2-cyano-3-méthoxy-4-nitropyridine obtenue dans l'exemple a), 12,37 g (0,100 moles) de bromure d'acétyle et 36 ml de diméthoxy-1,2-éthane est chauffé à 85°C pendant 1,5 heures. On laisse refroidir et on verse la réaction sur 100 g de glace pilée. On ajoute 30 ml de 1,2-dichloroéthane et on neutralise doucement jusqu'à pH = 8 avec une solution aqueuse d'ammoniac à 28%. Après extraction par du 1,2-dichloroéthane, lavage à l'eau, séchage et concentration, le résidu est chromatographié (acétate d'éthyle/heptane, 3:7) pour obtenir 5,32 g (rendement 75%) d'un solide blanc (PF = 116°C). De la même manière, en remplaçant le bromure d'acétyle par le chlorure d'acétyle, est obtenue la

4-chloro-2-cyano-3-méthoxypyridine (rendement 83%) sous forme d'un solide blanc (PF = 91°C).

**Exemple c) : Préparation de 4-azido-2-cyano-3-méthoxypyridine**

Sur 1 g (0,0155 moles) de nitre de sodium dans 25 ml de diméthylformamide à 0°C, on ajoute doucement, 3 g (0,0141 moles) de 4-bromo-2-cyano-3-méthoxypyridine de l'exemple b), dissous dans 40 ml de diméthylformamide. On laisse le mélange sous agitation pendant 6 jours à température ambiante. On dilue la réaction dans 200 ml d'eau glacée et l'on extrait au dichlorométhane. On lave la phase organique deux fois à l'eau, on sèche, on concentre et on chromatographie le résidu (acétate d'éthyle/heptane, 3:7). On obtient 0,87g (rendement 35%) d'un solide blanc (PF = 102°C).

**Exemple d) : Préparation de l'acide 4-chloro-3-hydroxypicolinique**

Un mélange de 2 g (0,012 moles) de 4-chloro-2-cyano-3-méthoxypyridine obtenue dans l'exemple b), et 7 ml d'acide chlorhydrique à 37% est chauffé à 100°C pendant 12 heures. Après refroidissement le solide formé est filtré, lavé une fois à l'eau et trois fois avec de l'acétone et séché sous vide pendant 8 heures. On obtient 1,78 g (rendement 86%) d'un solide jaune (PF = 228°C).

20

De la même manière, sont obtenus les hydroxy-acides suivants :

Y	Hydracide	Rdt, PF (°C)
acide 4-bromo-3-hydroxypicolinique	HBr	solide jaune, 82%, 230°C
acide 4-azido-3-hydroxypicolinique	HCl	solide violet, 63%
acide 3,4-dihydroxypicolinique	HBr	solide blanc, 74%, 264°C

**Exemple e) : Préparation de 2-cyano-3,4-diméthoxypyridine**

25 3 g (0,017 moles) de 2-cyano-3-méthoxy-4-nitropyridine obtenue dans l'exemple a) et une solution de méthylate de sodium préparée avec 0,77g (0,033 moles) de sodium et 65 ml de méthanol sont agités à température ambiante pendant 4 h. On ajoute 100 ml d'eau, on élimine le méthanol et la phase aqueuse est extraite avec le dichlorométhane. La phase organique est lavée à l'eau, séchée, concentrée et le résidu chromatographié (acétate d'éthyle/heptane, 1:1) pour obtenir 1,96 g (rendement 72%) d'un solide blanc (PF = 133°C).

**Exemple f) : Préparation de 2-cyano-3-hydroxy-4-thiométhoxypyridine**

2 g de 4-bromo-2-cyano-3-méthoxypyridine obtenue dans l'exemple b) et 2,16 g de thiométhylate de sodium dans 40ml de diméthylformamide anhydre sont chauffés à 5 85°C pendant 5 heures. Après refroidissement et ajout de 20ml d'eau, le mélange réactionnel est concentré à sec. Le résidu est extrait trois fois avec du méthanol chaud. La phase méthanolique refroidie est filtrée et concentrée. On obtient 1,51 g (rendement 97%) d'un miel marron utilisé brut.

**10 Exemple g) : Préparation de l'acide 3-hydroxy-4-thiométhoxypicolinique**

2,5 g (0,015 moles) de 2-cyano-3-hydroxy-4-thiométhoxypyridine de l'exemple f), 8,5 g d'hydroxyde de potassium et 25 ml d'eau sont chauffés à reflux pendant 2,5 heures. On laisse refroidir et dans un bain glacé on neutralise doucement avec de l'acide chlorhydrique 1N jusqu'à pH = 2-3. On filtre le solide formé. On lave le solide une fois à l'eau et trois fois avec de l'acétone ; on sèche sous vide pendant 15 8 heures. On obtient 1,81 g (rendement 68%) d'un solide blanc (PF = 247°C).

**Exemple h) : Préparation de l'acide 3,4-diméthoxypicolinique**

Un mélange 20 1 g de 3,4-diméthoxy-2-cyanopyridine obtenue dans l'exemple e) et 3,5 g d'hydroxyde de potassium dans 15 ml d'eau est chauffé à 85°C pendant une demi-heure. On laisse refroidir et dans un bain glacé, on ajoute doucement de l'acide chlorhydrique jusqu'à pH = 2-3. Après concentration à sec, le résidu est extrait trois fois avec du méthanol chaud ; on laisse refroidir, on filtre et on concentre. On obtient un solide utilisé brut.

25

**Exemple i) : Préparation du N-oxyde de l'acide 3-hydroxypicolinique**

À un mélange de 20ml d'acide acétique et 20ml d'eau oxygénée, sont ajoutés 2 g d'acide 3-hydroxypicolinique ; le tout est porté à 80°C pendant 5 heures. Après élimination des solvants sous vide, le solide obtenu est lavé avec de l'alcool chaud pour obtenir 30 2,02 g de composé attendu sous la forme d'un solide blanc (PF = 182°C).

**Exemple 1 :****3-hydroxy-4-méthoxy-N-paraphénoxyphénylpicolinamide**

5        0,046g de paraphénoyaniline, 0,04g d'acide 3-hydroxy-4-méthoxypicolinique (obtenu selon un procédé similaire à celui décrit dans l'exemple g)), 0,034g de 1-hydroxybenzotriazole et 0,060 g de chlorhydrate de 10-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodi-imide sont chauffés dans 2 ml de pyridine entre 75 et 85°C pendant 1 à 2 heures. Après refroidissement, le résidu est repris dans une mélange de dichlorométhane et 2ml d'acide chlorhydrique 1N . Après extraction par le dichlorométhane, concentration et chromatographie sur silice on obtient 0,057g du composé en titre, solide jaune (PF = 186°C).

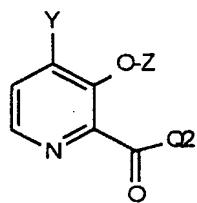
**Exemple 2 :****4-amino-3-hydroxy-N-paraphénoxyphénylpicolinamide**

15        À 0,14g de 4-azido-3-hydroxy-N-paraphénoxyphénylpicolinamide (obtenue à partir du composé de l'exemple 1 selon les modes opératoires décrits dans les exemples a) à g))) dissous dans un mélange éthanol/acétate d'éthyle, 1:2, on ajoute une pointe de spatule de palladium sur charbon à 10%. L'hydrogénéation est conduite à 20 bars de pression et à température ambiante pendant 4-5 heures. Après filtration, 20 concentration et chromatographie du résidu dans l'acétate d'éthyle, on obtient 0,099g d'un solide blanc (PF : 197°C).

**Exemple 3 :****4-formamido-3-hydroxy-N-paraphénoxyphénylpicolinamide**

25        On chauffe à reflux 61,2 mg d'anhydride acétique et 27,6 mg d'acide formique pendant 4 heures et on ajoute 46 mg de 4-amino-3-hydroxy-N-paraphénoxyphénylpicolinamide de l'exemple 2, dissous dans 5 ml de tétrahydrofurane. Après 30 8 heures de reflux, le mélange réactionnel est concentré et purifié par chromatographie pour donner 39 mg d'un solide jaune PF 208°C.

Les composés décrits dans les tableaux 1 et 2 suivants sont préparés de manière analogue :

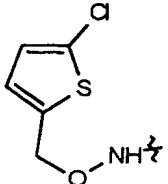
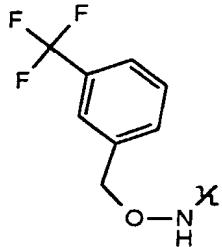
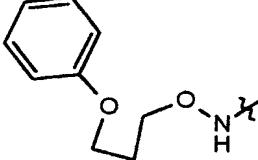
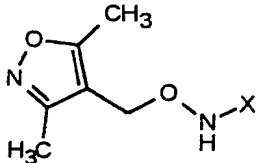
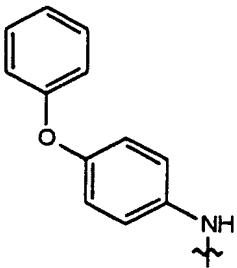
**Tableau 1**

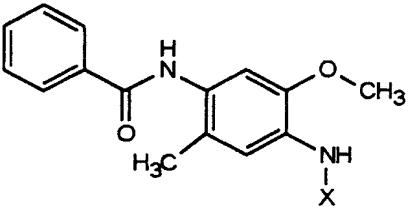
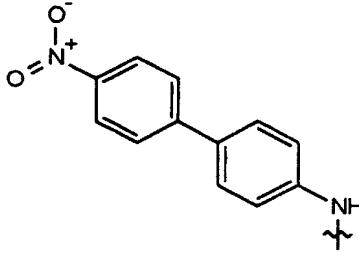
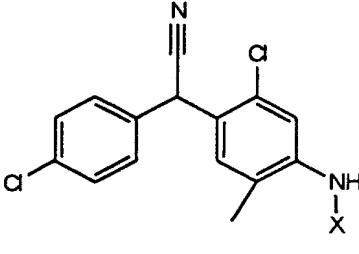
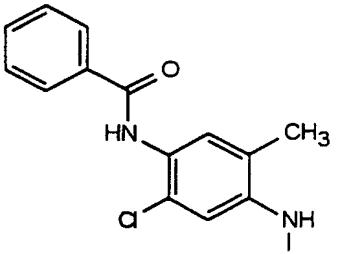
N°	Q2	O-Z	Y	PF
4		$\text{OH}$	$\text{---H}$	114
5		$\text{HO---H}$	$\text{---H}$	151
6		$\text{X---OH}$	$\text{---H}$	250
7		$\text{X---OH}$	$\text{---H}$	234

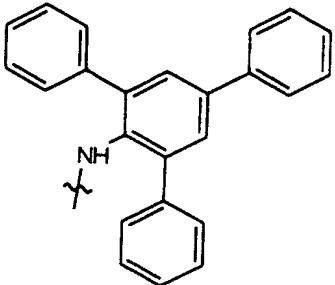
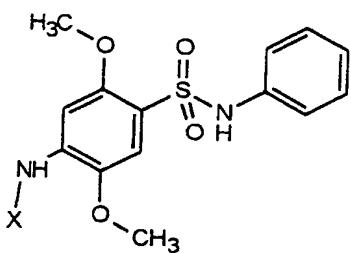
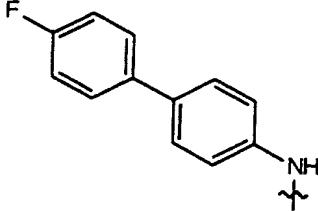
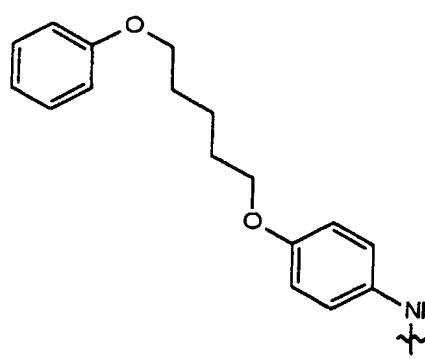
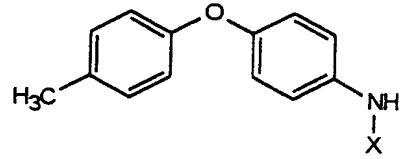
N°	Q2	O-Z	Y	PF
8		X OH	✗ H	108
9		X OH	✗ H	98
10		X OH	✗ H	144
11		X OH	✗ H	116
12		HO ✗	✗ H	260

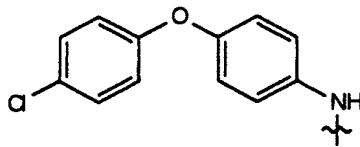
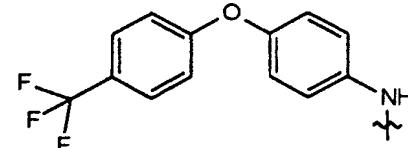
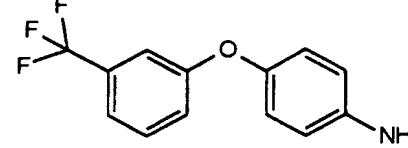
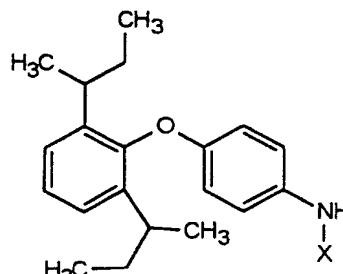
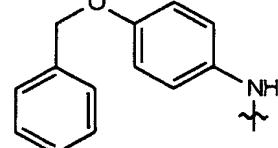
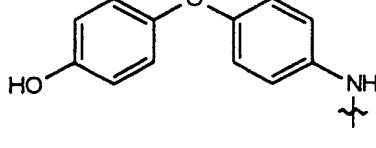
N°	Q2	O-Z	Y	PF
13				186
14				238
15				260
16				165
17				178

N°	Q2	O-Z	Y	PF
18		$\text{HO}^X$	$\text{---H}$	120
19		$\text{HO}^X$	$\text{---H}$	62
20		$\text{---OH}$	$\text{---H}$	72
21		$\text{---OH}$	$\text{---H}$	124
22		$\text{---OH}$	$\text{---H}$	76

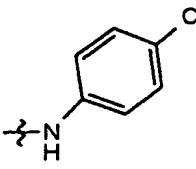
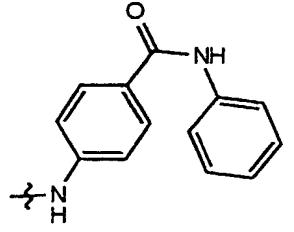
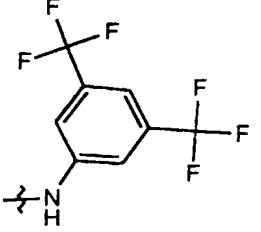
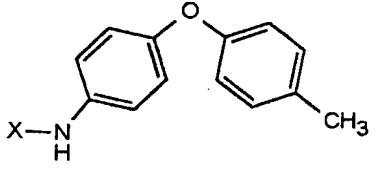
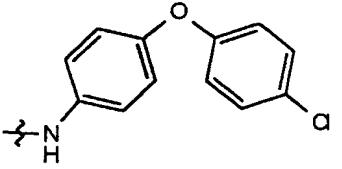
N°	Q2	O-Z	Y	PF
23		X <sub>OH</sub>	→ H	128
24		X <sub>OH</sub>	→ H	86
25		→ OH	→ H	1,58*
26		→ OH	→ H	138
27		X <sub>OH</sub>	→ O	186

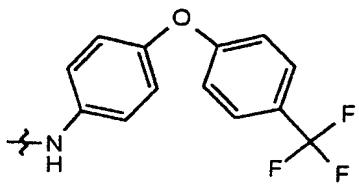
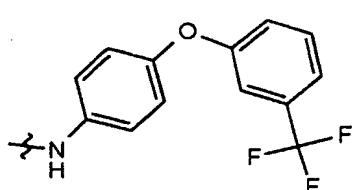
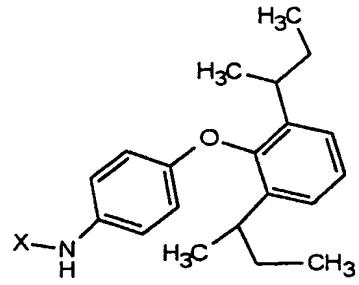
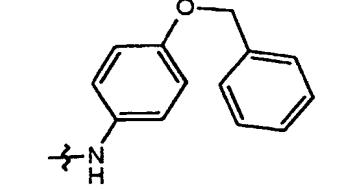
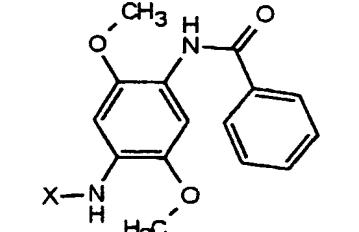
N°	Q2	O-Z	Y	PF
28		X <sub>OH</sub>		
29		X <sub>OH</sub>		
30		X <sub>OH</sub>		
31		X <sub>OH</sub>		

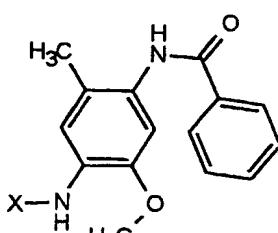
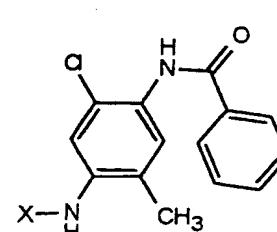
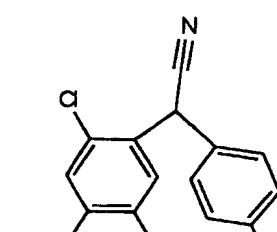
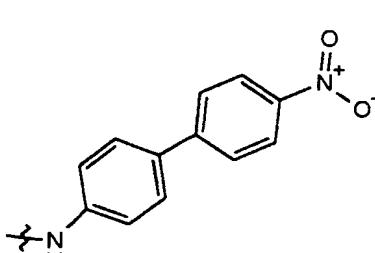
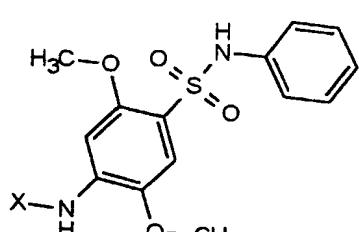
N°	Q2	O-Z	Y	PF
32		XOH		122
33		XOH		162
34		XOH		248
35		XOH		
36		XOH		174

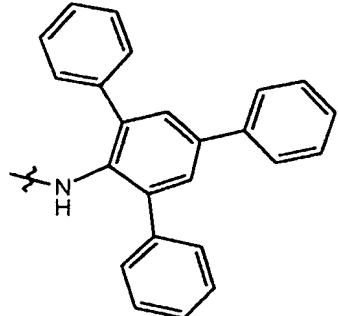
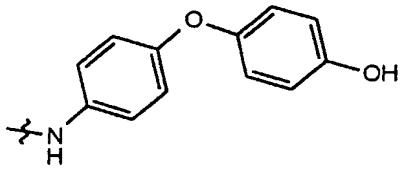
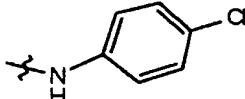
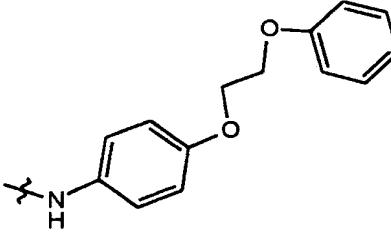
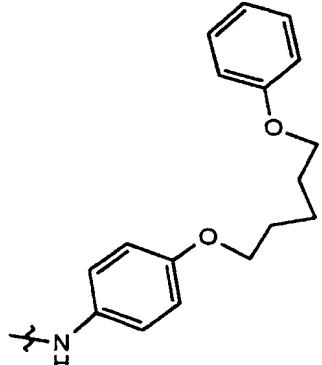
N°	Q2	O-Z	Y	PF
37		X <sub>OH</sub>		161
38		X <sub>OH</sub>		144
39		X <sub>OH</sub>		170
40		X <sub>OH</sub>		182
41		X <sub>OH</sub>		162
42		X <sub>OH</sub>		210

N°	Q2	O-Z	Y	PF
43		X OH		158
44				
45		HO		140
46				159
47				116
48				134

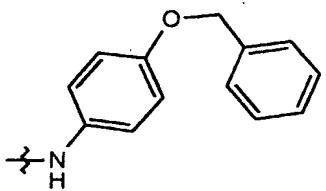
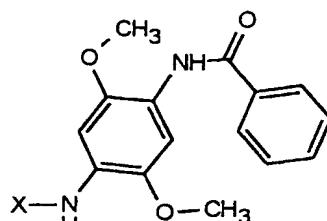
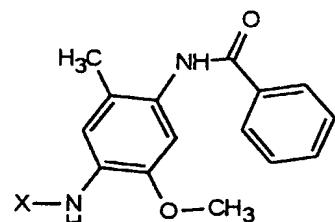
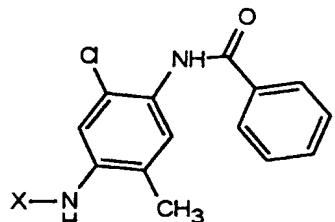
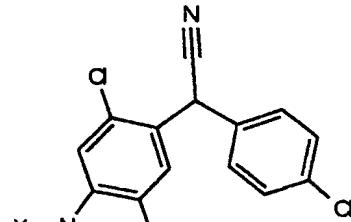
N°	Q2	O-Z	Y	PF
49				138
50				
51				
52				168
53				155

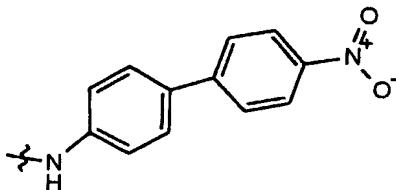
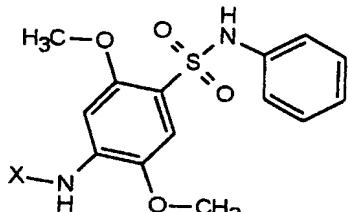
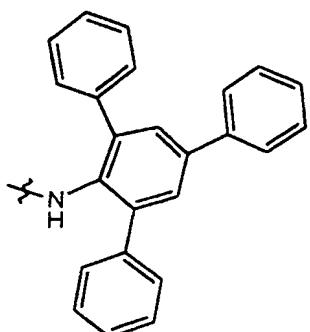
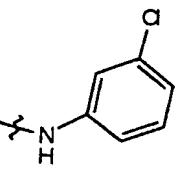
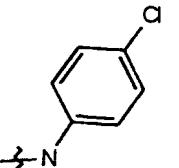
N°	Q2	O-Z	Y	PF
54		→ OH	χ <sup>Br</sup>	145
55		→ OH	χ <sup>Br</sup>	118
56		→ OH	χ <sup>Br</sup>	86
57		→ OH	χ <sup>Br</sup>	165
58		→ OH	χ <sup>Br</sup>	250

N°	Q2	O-Z	Y	PF
59		-OH	X <sup>Br</sup>	255
60		-OH	X <sup>Br</sup>	235
61		-OH	X <sup>Br</sup>	162
62		-OH	X <sup>Br</sup>	292
63		-OH	X <sup>Br</sup>	168

N°	Q2	O-Z	Y	PF
64		-OH	X <sup>Br</sup>	135
65		-OH	X <sup>Br</sup>	165
66		-OH	X <sup>Br</sup>	161
67		-OH	X <sup>Br</sup>	160
68		-OH	X <sup>Br</sup>	122

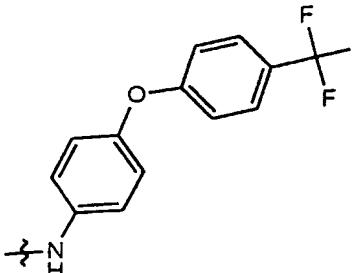
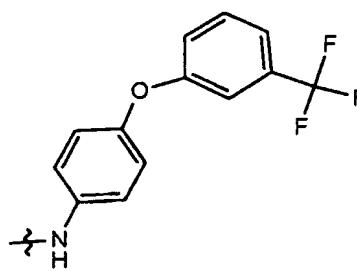
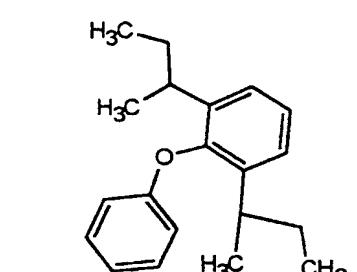
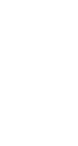
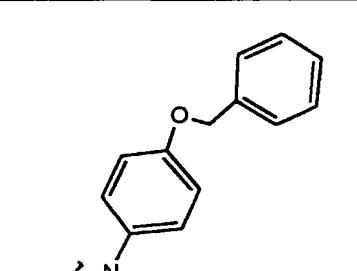
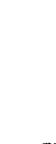
N°	Q2	O-Z	Y	PF
69		-OH	X <sup>Br</sup>	256
70		-OH	X <sup>S</sup>	198
71		-OH	X <sup>S</sup>	162
72		-OH	X <sup>S</sup>	139
73		-OH	X <sup>S</sup>	150

N°	Q2	O-Z	Y	PF
74		-OH		208
75		-OH		210
76		-OH		242
77		-OH		243
78		-OH		212

N°	Q2	O-Z	Y	PF
79		-OH		
80		-OH		185
81		-OH		118
82		-OH		172
83		-OH		214

N°	Q2	O-Z	Y	PF
84		$\text{--OH}$		172
85		$\text{--OH}$		122
86		$\text{--OH}$		248
87		$\text{--OH}$		168

N°	Q2	O-Z	Y	PF
88		-OH	-S-	186
89		-OH	-X <sup>a</sup>	120
90		-OH	-X <sup>a</sup>	146
91		-OH	-X <sup>a</sup>	148

N°	Q2	O-Z	Y	PF
92				147
93				110
94				66
95				150

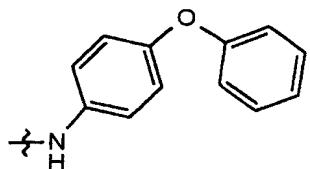
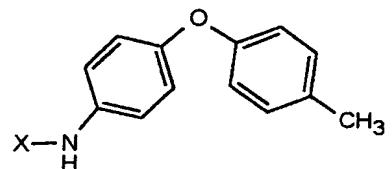
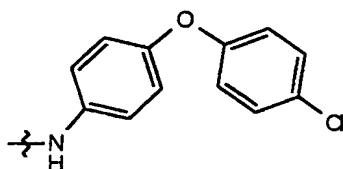
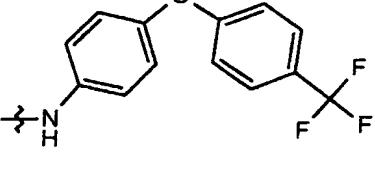
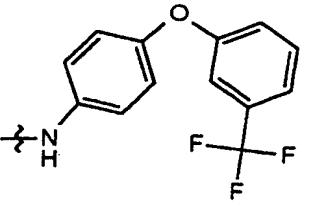
N°	Q2	O-Z	Y	PF
96		-OH	X <sup>a</sup>	246
97		-OH	X <sup>a</sup>	260
98		-OH	X <sup>a</sup>	226
99		-OH	X <sup>a</sup>	140
100		-OH	X <sup>a</sup>	

N°	Q2	O-Z	Y	PF
101		✗ OH	✗ <sup>a</sup>	166
102		✗ OH	✗ <sup>a</sup>	124
103		✗ OH	✗ <sup>a</sup>	174
104		✗ OH	✗ <sup>a</sup>	166
105		✗ OH	✗ <sup>a</sup>	164

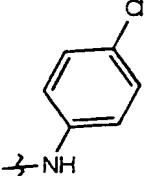
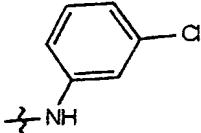
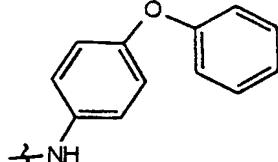
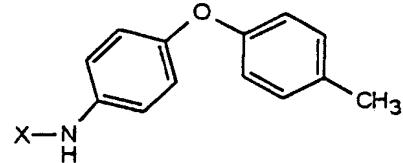
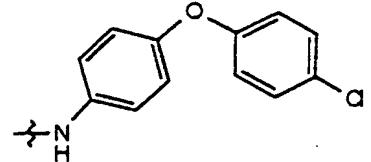
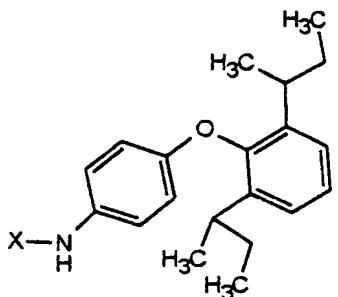
N°	Q2	O-Z	Y	PF
106		-OH		120
107		-OH		279
108		-OH		76
109		-OH		156

N°	Q2	O-Z	Y	PF
110		$\text{---OH}$	$\text{---OH}$	284
111		$\text{---OH}$	$\text{---OH}$	265
112		$\text{HO---X}$	$\text{---N}=\text{N}\equiv\text{N}^-$	138
113		$\text{HO---X}$	$\text{---N}=\text{N}\equiv\text{N}^-$	
114		$\text{---OH}$	$\text{---OH}$	271
115		$\text{---OH}$	$\text{---OH}$	274

N°	Q2	O-Z	Y	PF
116		-OH	X <sup>OH</sup>	252
117		-OH	X <sup>OH</sup>	272
118		-OH	X <sup>OH</sup>	294
119		-OH	X <sup>OH</sup>	296
120		-OH	X <sup>OH</sup>	

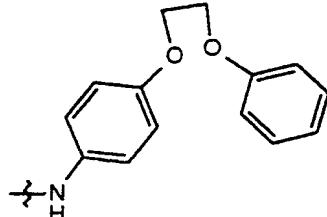
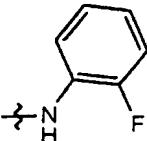
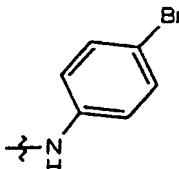
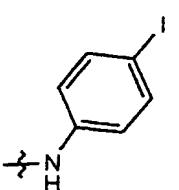
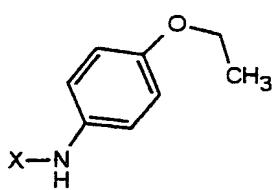
N°	Q2	O-Z	Y	PF
121				108
122				106
123				thick oil
124				89
125				92

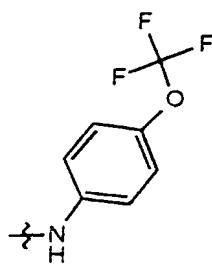
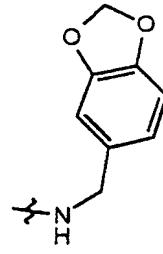
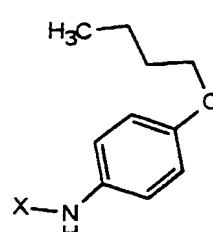
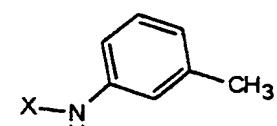
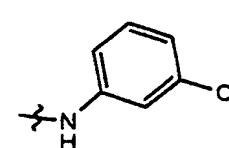
N°	Q2	O-Z	Y	PF
126				
127				thick oil
128				132
129				254
130				212

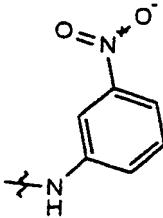
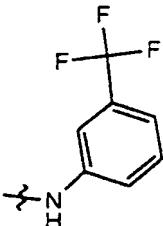
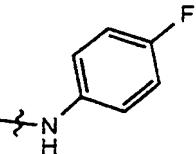
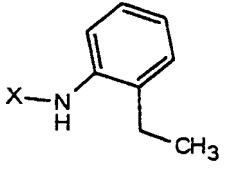
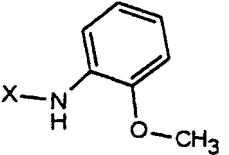
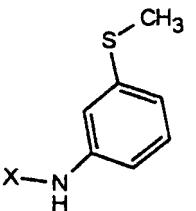
N°	Q2	O-Z	Y	PF
131				121
132				thick oil
133				thick oil
134				102
135				114
136				

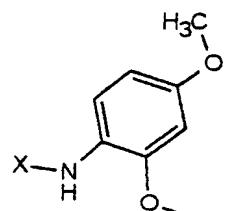
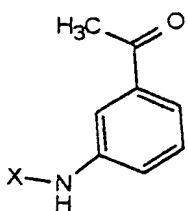
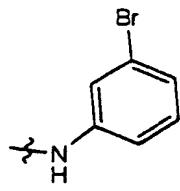
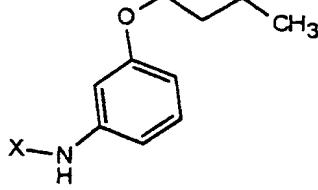
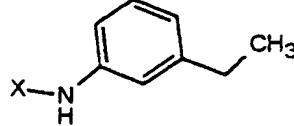
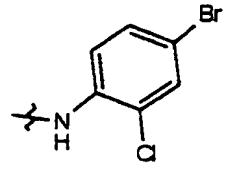
N°	Q2	O-Z	Y	PF
137				136
138				197
139				199
140				
141				148

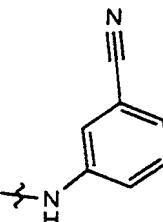
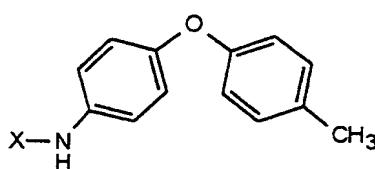
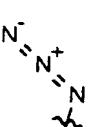
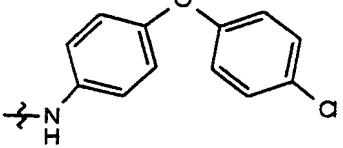
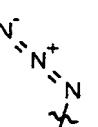
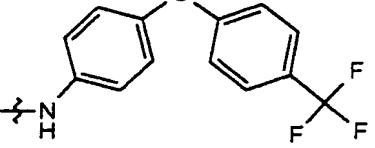
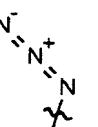
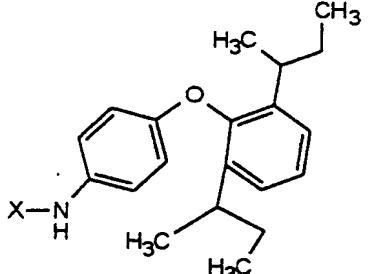
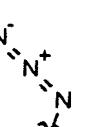
N°	Q2	O-Z	Y	PF
142				
143				277
144				288
145				278
146				

N°	Q2	O-Z	Y	PF
147		-OH	X-OH	276
148		-OH	X-O	187
149		-OH	X-O	227
150		-OH	X-O	260
151		-OH	X-O	152

N°	Q2	O-Z	Y	PF
152		-OH		205
153		-OH		161
154		-OH		148
155		-OH		137
156		-OH		165

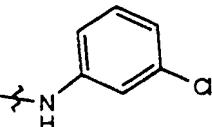
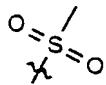
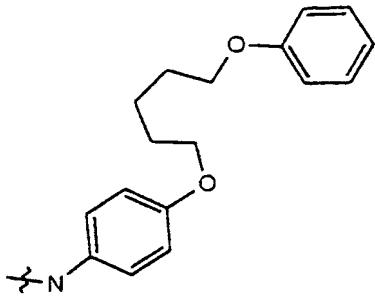
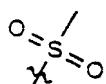
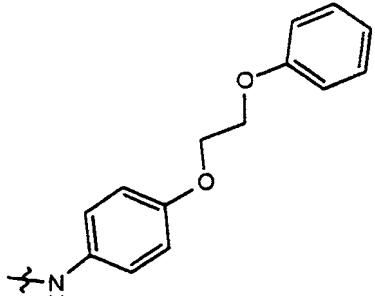
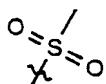
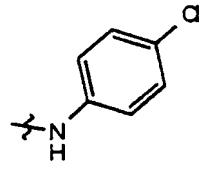
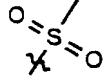
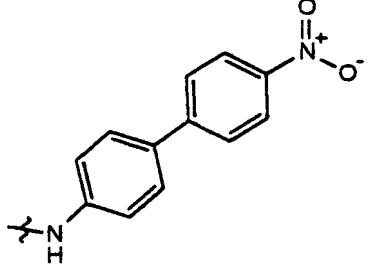
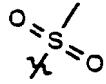
N°	Q2	O-Z	Y	PF
157		-OH		248
158		-OH		154
159		-OH		178
160		-OH		148
161		-OH		135
162		-OH		169

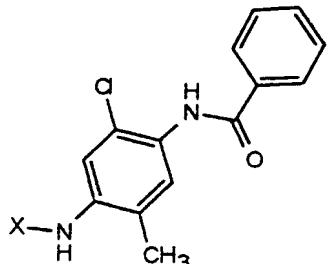
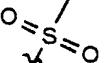
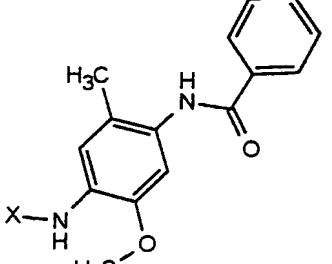
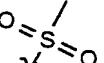
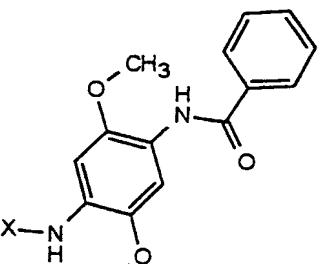
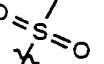
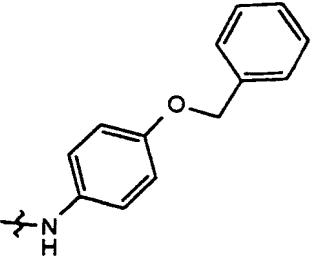
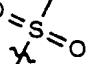
N°	Q2	O-Z	Y	PF
163				130
164				185
165				187
166				162
167				144
168				154

N°	Q2	O-Z	Y	PF
169				192
170				121
171				113
172				105
173				106

N°	Q2	O-Z	Y	PF
174		-OH		135
175		-OH		138
176		-OH		113
177		-OH		131
178		-OH		171
179		-OH		165

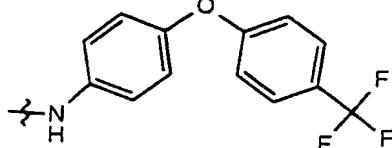
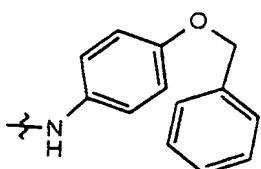
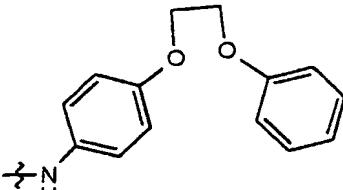
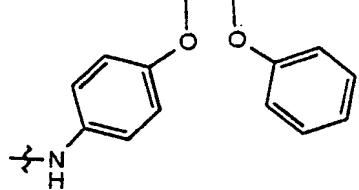
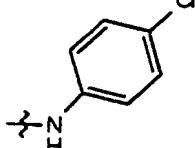
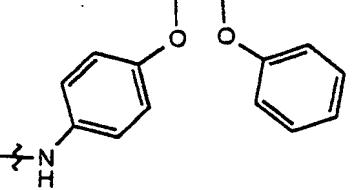
N°	Q2	O-Z	Y	PF
180		-OH	X-O-	175
181		-OH	X-S(=O)(=O)-	
182		-OH	X-S(=O)(=O)-	
183		-OH	X-S(=O)(=O)-	
184		-OH	X-S(=O)(=O)-	170

N°	Q2	O-Z	Y	PF
185		-CH(OH)-		142
186		-CH(OH)-		
187		-CH(OH)-		
188		-CH(OH)-		
189		-CH(OH)-		

N°	Q2	O-Z	Y	PF
190		↗ OH		
191		↗ OH		
192		↗ OH		
193		↗ OH		

N°	Q2	O-Z	Y	PF
194		✗ OH		117
195		✗ OH		
196		✗ OH		214
197		✗ OH		252
198		✗ OH		232

N°	Q2	O-Z	Y	PF
199		-OH	X-NH <sub>2</sub>	246
200		-OH	X-NH <sub>2</sub>	227
201		-OH	X-NHCHO	208
202		-OH	X-NHCHO	208
203		-OH	X-NHCHO	185
204		-OH	X-NHCHO	198

N°	Q2	O-Z	Y	PF
205		$\text{--OH}$	$\text{X} \text{ NH}=\text{O}$	173
206		$\text{--OH}$	$\text{X} \text{ NH}=\text{O}$	170
207		$\text{--OH}$	$\text{X} \text{ N}=\text{N}^{\pm}\text{N}^-$	143
208		$\text{--OH}$	$\text{X NH}_2$	230
209		$\text{--OH}$	$\text{X} \text{ N}=\text{N}^{\pm}\text{N}^-$	128
210		$\text{--OH}$	$\text{X} \text{ NH}=\text{O}$	232

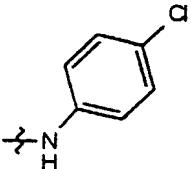
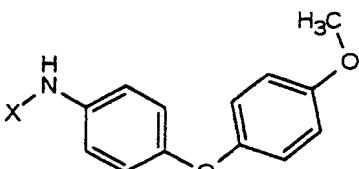
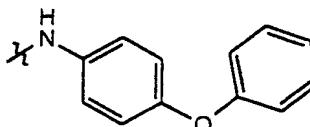
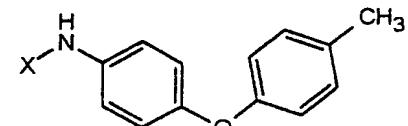
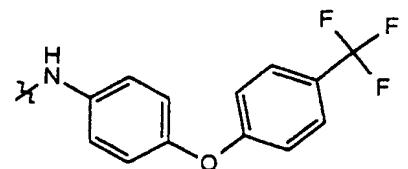
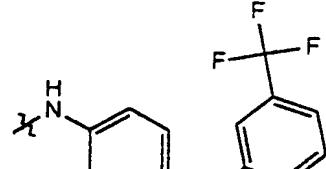
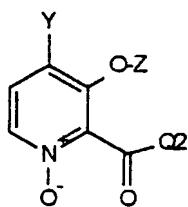
N°	Q2	O-Z	Y	PF
211		$\chi_{\text{OH}}$	$\chi_{\text{NH}_2}$	AS90328
212		$\chi_{\text{OH}}$	$\chi_{\text{O}}$	230
213		$\chi_{\text{OH}}$	$\text{O} \begin{matrix}   \\ \text{C}=\text{NH} \end{matrix} \chi$	
214		$\chi_{\text{OH}}$	$\text{O} \begin{matrix}   \\ \text{C}=\text{NH} \end{matrix} \chi$	
215		$\chi_{\text{OH}}$	$\text{O} \begin{matrix}   \\ \text{C}=\text{NH} \end{matrix} \chi$	
216		$\chi_{\text{OH}}$	$\text{O} \begin{matrix}   \\ \text{C}=\text{NH} \end{matrix} \chi$	

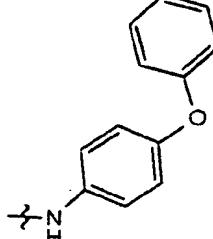
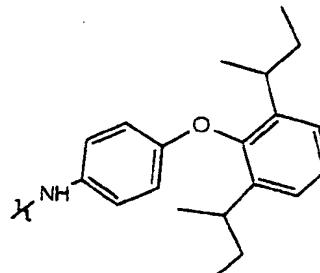
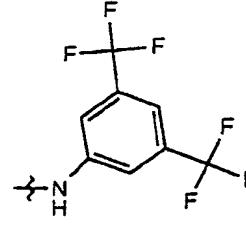
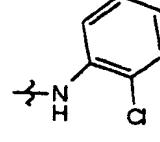
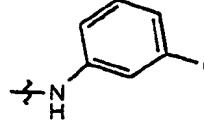
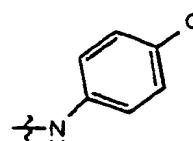
Tableau 2

72



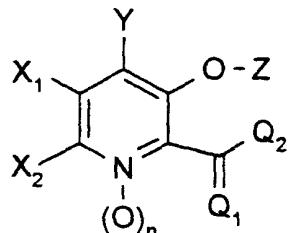
N°	Q2	O-Z	Y	PF
217		X OH	X H	156
218		X OH	X H	158
219		X OH	X H	258
220		X OH	X H	244
221		HO X	X H	156

N°	Q2	O-Z	Y	PF
222		HO $\rightleftharpoons$	$\not\rightarrow$ H	150
223		HO $\rightleftharpoons$	$\not\rightarrow$ H	
224		HO $\rightleftharpoons$	$\not\rightarrow$ H	275
225		HO $\rightleftharpoons$	$\not\rightarrow$ H	178
226		$\not\rightarrow$ OH	$\not\rightarrow$ H	114

N°	Q2	O-Z	Y	PF
227		$\text{--OH}$	$\text{--H}$	128
228		$\text{--OH}$	$\text{--H}$	
229		$\text{--OH}$	$\text{--H}$	176
230		$\text{--OH}$	$\text{--H}$	178
231		$\text{--OH}$	$\text{--H}$	172
232		$\text{--OH}$	$\text{--H}$	160

## REVENDICATIONS

**1.** Procédé de préparation des composés de formule générale (I) :



(I)

5

dans lesquels :

10

- n représente 0 ou 1,
- Q<sub>1</sub> est choisi parmi l'atome d'oxygène, de soufre, le groupe NR<sub>1</sub> et le groupe N-NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>,

15

- Q<sub>2</sub> est choisi parmi le groupe OR<sub>2</sub>, SR<sub>3</sub> et le groupe -NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, ou bien
- Q<sub>1</sub> et Q<sub>2</sub> peuvent former ensemble un cycle de 5 à 7 atomes contenant 2 à 3 atomes d'oxygène et/ou d'azote, éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les halogènes, les radicaux alkyle et haloalkyle,

20

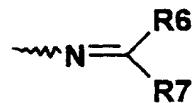
- Z est choisi parmi l'atome d'hydrogène, le radical cyano, un radical alkyle, allyle, aryle, arylalkyle, propargyle, cycloalkyle, halocycloalkyle, alcényle, alcynyle, cyanoalkyle, haloalkyle, alkoxyalkyle, haloalkoxy-alkyle, alkylthioalkyle, haloalkylthioalkyle, N-alkylaminoalkyle, N,N-dialkylaminoalkyle, acylaminoalkyle, alkoxy carbonylaminoalkyle, aminocarbonylaminoalkyle, alkoxy carbonyle, N-alkylamino-carbonyle, N,N-dialkylaminocarbonyle, acyle, thioacyle, alkoxythiocarbonyle, N-alkylaminothiocarbonyle, N,N-dialkylaminothiocarbonyle, alkylsulfinyle, haloalkylsulfinyle, alkylsulfone, haloalkylsulfone, alkoxysulfone, aminosulfone, N-alkylaminosulfone, N,N-dialkylaminosulfone, arylsulfinyle, arylsulfone, aryloxy-

25

30

sulfonyle, N-arylaminosulfonyle, N,N-diarylamino sulfonyle, et N,N-arylalkylaminosulfonyle ;

- Y est choisi parmi l'atome d'hydrogène, un atome d'halogène, le radical hydroxy, mercapto, nitro, thiocyanato, azido, cyano, pentafluorosulfonyle, un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, alkoxyalkyle, haloalkoxyalkyle, alkylthioalkyle, haloalkylthioalkyle, cyanoalkyle, cyanoalkoxy, cyanoalkylthio, alkylsulfinyle, haloalkylsulfinyle, alkylsulfonyle, haloalkylsulfonyle, alkoxy sulfonyle, un groupe cycloalkyle, halocycloalkyle, alcényle, alcynyle, alcényloxy, alcynyloxy, alcénylthio, alcynylthio, un groupe amino, N-alkylamino, N,N-dialkylamino, -NHCOR<sub>10</sub>, -NHCSR<sub>10</sub>, N-alkylaminocarbonylamino, N,N-dialkylaminocarbonylamino, aminoalkyle, N-alkyl-aminoalkyle, N,N-dialkylaminoalkyle, acylaminoalkyle, thioacylamino, alkoxythiocarbonylamino, N-alkylaminothiocarbonylamino, N,N-dialkylaminothiocarbonylamino, N,N-arylalkylaminocarbonylamino, N-alkylsulfinylamino, N-alkylsulfonylamino, N-alkoxysulfonylamino, N-alkoxysulfinylamino, N-haloalkoxysulfinylamino, N-haloalkoxysulfonylamino, N-aryl amino, N,N-diarylamino, arylcarbonylamino, alkoxy carbonylamino, N-arylamino carbonylamino, N,N-diarylamino carbonylamino, arylthiocarbonylamino, aryloxathiocarbonylamino, N-arylaminothiocarbonylamino, N,N-diarylaminothiocarbonylamino, N,N-arylalkylaminothiocarbonylamino, un radical acyle, carboxy, carbamoyle, N-alkylcarbamoyle, N,N-dialkylcarbamoyle, alkoxy carbonyle inférieur, N-arylcaramoyle, N,N-diarylcaramoyle, aryloxycarbonyle, N,N-arylalkylcarbamoyle, et un groupe imino de formule :



- X<sub>1</sub> et X<sub>2</sub> sont identiques ou différents et sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'atome d'hydrogène, un atome d'halogène, le radical

hydroxy, mercapto, nitro, thiocyanato, azido, cyano, pentafluoro-sulfonyle, un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, alkoxyalkyle, haloalkoxyalkyle, alkylthioalkyle, haloalkylthioalkyle, cyanoalkyle, cyanoalkoxy, cyanoalkylthio, alkylsulfinyle, haloalkylsulfinyle, alkylsulfonyle, haloalkylsulfonyle, et alkoxy sulfonyle, ou bien

- X<sub>1</sub> et X<sub>2</sub> peuvent également être joints ensemble, formant ainsi un cycle de 4 à 8 chaînons, saturé, partiellement insaturé ou totalement insaturé, et comportant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi le soufre, l'oxygène, l'azote et le phosphore,
- R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> sont identiques ou différents et sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi un radical alkyle comprenant de 1 à 12 atomes de carbone, haloalkyle, cycloalkyle, halocycloalkyle, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, alkoxyalkyle, haloalkoxyalkyle, alkylthioalkyle, haloalkylthioalkyle, cyanoalkyle, acyle, le radical nitro, cyano, carboxy, carbamoyle, 3-oxétanyloxycarbonyle, un radical N-alkylcarbamoyle, N,N-dialkylcarbamoyle, alkoxycarbonyle, alkylthiocarbonyle, haloalkoxycarbonyle, alkoxythiocarbonyle, haloalkoxythiocarbonyle, alkylthiocarbonyle, alcényle, alcynyle, N-alkylamino, N,N-dialkylamino, N-alkylaminoalkyle, et N,N-dialkylaminoalkyle, ou bien  
un radical choisi parmi aryle, arylalkyle, hétérocyclyle et hétérocyclylalkyle, éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux R<sub>9</sub> et/ou aryle et/ou arylalkyle, identiques ou différents et/ou un groupement -T-R<sub>8</sub>, ou bien,
- R<sub>1</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> sont identiques ou différents et sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'atome d'hydrogène, un radical alkyle comprenant de 1 à 12 atomes de carbone en chaîne linéaire ou ramifiée, éventuellement substitué, haloalkyle, cycloalkyle, halocycloalkyle, alkoxy, aryloxy, arylalkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, alkoxyalkyle, haloalkoxyalkyle, alkylthioalkyle, haloalkylthioalkyle, cyanoalkyle, acyle, le radical nitro, cyano, carboxy,

carbamoyle, 3-oxétanyloxycarbonyle, un radical N-alkylcarbamoyle, N,N-dialkylcarbamoyle, alkoxy carbonyle, alkylthiocarbonyle, haloalkoxycarbonyle, alkoxythiocarbonyle, haloalkoxythiocarbonyle, alkylthiothiocarbonyle, alcényle, alcynyle, N-alkylamino, N,N-dialkylamino, N-alkylaminoalkyle, et N,N-dialkylaminoalkyle, ou bien

un radical choisi parmi aryle, arylalkyle, hétérocyclyle et hétérocyclalkyle, éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux R<sub>9</sub> et/ou aryle et/ou arylalkyle, identiques ou différents et/ou un groupement -T-R<sub>8</sub>, ou bien,

- R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> d'une part ou R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> d'autre part peuvent être joints ensemble, formant ainsi un cycle de 4 à 8 chaînons, saturé, partiellement insaturé ou totalement insaturé, et comportant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi le soufre, l'oxygène, l'azote et le phosphore,

- T représente une liaison directe ou un radical divalent choisi parmi un radical -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- , m prenant une valeur comprise entre 1 et 12, bornes incluses, le dit radical étant éventuellement interrompu ou borné par un ou deux hétéroatomes choisis parmi l'azote, l'oxygène et/ou le soufre, un radical oxyalkylène, alkoxyalkylène, carbonyle (-CO-), oxycarbonyle(-O-CO-), carboxyloxy(-CO-O-), sulfinyle (-SO-), sulfonyle (-SO<sub>2</sub>-), oxysulfonyle (-O-SO<sub>2</sub>-), sulfonyloxy (-SO<sub>2</sub>-O-), oxysulfinyle (-O-SO-), sulfinyloxy (-SO-O-), thio (-S-), oxy (-O-), vinyle (-C=C-), éthinyle (-C≡C-), -NR<sub>9</sub>-, -NR<sub>9</sub>O-, -ONR<sub>9</sub>-, -N=N-, -NR<sub>9</sub>-NR<sub>10</sub>-, -NR<sub>9</sub>-S-, -NR<sub>9</sub>-SO-, -NR<sub>9</sub>-SO<sub>2</sub>- , -S-NR<sub>9</sub>- , -SO-NR<sub>9</sub>- , -SO<sub>2</sub>-NR<sub>9</sub>- , -CO-NR<sub>9</sub>-O- , et -O-NR<sub>9</sub>-CO- ,

- R<sub>8</sub> est choisi parmi l'atome d'hydrogène et un radical aryle, ou hétérocyclyle,

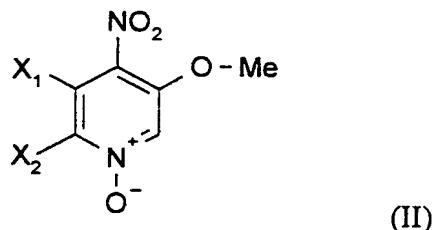
- R<sub>9</sub> et R<sub>10</sub>, identiques ou différents, sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'atome d'hydrogène, un atome d'halogène, le radical hydroxy, mercapto, nitro, thiocyanato, azido, cyano ou

5 pentafluorosulfonyle, un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, alkoxyalkyle, haloalkoxyalkyle, alkylthioalkyle, haloalkylthioalkyle, arylalkyle, cyanoalkyle, cyanoalkoxy, cyanoalkylthio, alkylsulfinyle, haloalkylsulfinyle, alkylsulfonyle, haloalkylsulfonyle, et alkoxyssulfonyle,

ainsi que les éventuels N-oxydes, isomères géométriques et/ou optiques, énantiomères et/ou diastéréoisomères, formes tautomères, leurs sels, complexes métalliques et métalloïdiques,

10

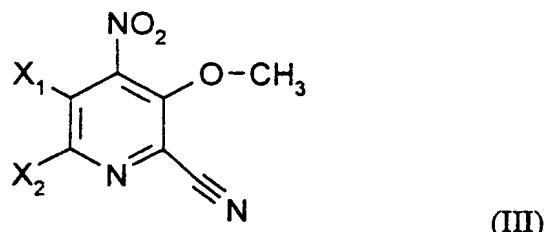
procédé caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (II) :



15 dans lequel X<sub>1</sub> et X<sub>2</sub> sont tels que définis précédemment,

d'un cyanure, de dérivés alcalins ou alcalino-terreux de l'acide cyanhydrique en présence d'un agent alkylant et d'un solvant ou de cyanure de triméthylsilyle en présence de chlorure de diméthylcarbamoyle et d'un solvant,

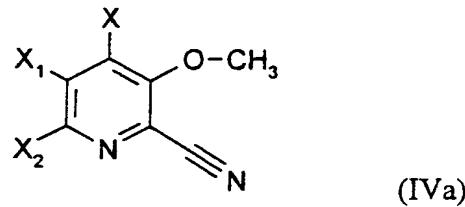
20 pour conduire aux composés de formule (III) :



dans lesquels X<sub>1</sub> et X<sub>2</sub> sont tels que définis précédemment,

25

les composés de formule (III) ci-dessus pouvant être transformés en dérivés halogénés correspondants de formule (IVa) :

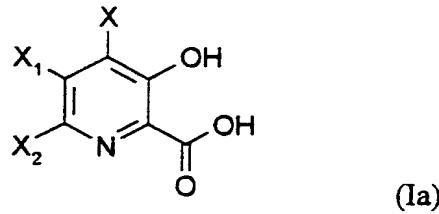


dans lesquels  $X_1$  et  $X_2$  sont tels que précédemment définis et  $X$  représente un atome

5 d'halogène choisi parmi fluor, chlore, brome ou iodé,

par réaction avec un halogénure d'acyle en présence d'un solvant,

les dérivés halogénés de formule (IVa) étant alors hydrolysés en composés de  
10 formule (Ia) :

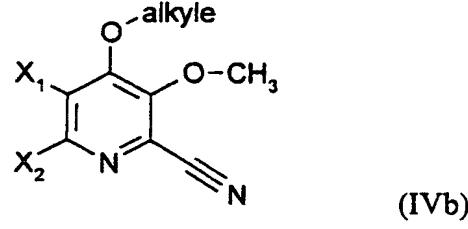


dans lesquels  $X$ ,  $X_1$  et  $X_2$  sont tels que précédemment définis,

15

par action d'hydrazide à chaud - ou d'une base forte minérale, éventuellement en présence d'eau oxygénée – et éventuellement de tribromure de bore,

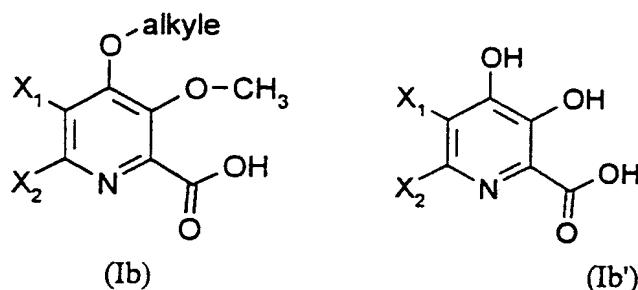
les composés de formules (III) ou (IVa) pouvant également être mis au contact d'un  
20 alcool ou d'un alcoolate en présence d'un solvant tel que, de préférence, mais non exclusivement, un solvant protique ou polaire aprotique, pour conduire aux composés de formule (IVb) :



dans lesquels  $X_1$  et  $X_2$  sont tels que précédemment définis.

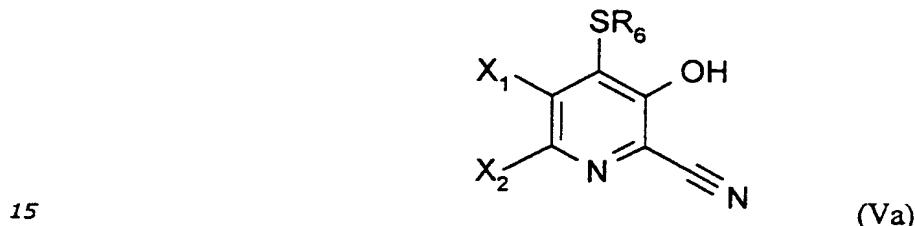
puis engagés dans une réaction d'hydrolyse selon des conditions opératoires similaires à celles utilisées pour la formation des composés de formule (Ia).

5 pour conduire aux composés de formules respectives (Ib) et (Ib') :



10 dans lesquels  $X_1$  et  $X_2$  sont tels que précédemment définis.

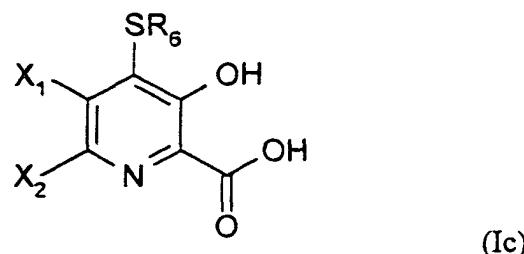
les composés de formule (IVa) pouvant également être transformés en dérivés d'acide picolinique de formule (Va) :



dans lesquels  $X_1$ ,  $X_2$  et  $R_6$  sont tels que définis précédemment,

en faisant réagir un composé de formule  $R_6SH$ , ou un sel alcalin ou alcalino-terreux correspondant, dans un solvant aprotique polaire, à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du solvant,

les nitriles de formule (Va) pouvant alors être engagés dans une réaction d'hydrolyse pour conduire aux acides correspondants de formule (Ic) :

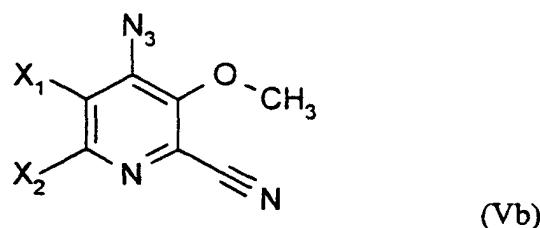


dans lesquels  $X_1$ ,  $X_2$  et  $R_6$  sont tels que définis précédemment,

5 selon une réaction similaire à celle employée pour la formation des composés de formule (Ia),

les halogénures de formule (IVa) pouvant encore être traités avec un sel de l'acide azothydrique, pour conduire aux composés de formule (Vb) :

10

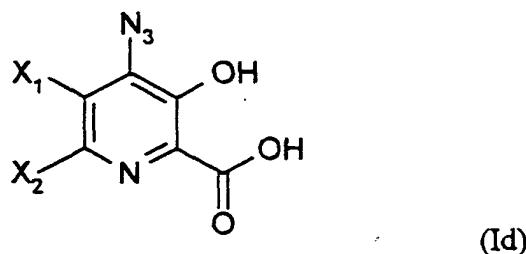


dans lesquels  $X_1$  et  $X_2$  sont tels que définis précédemment,

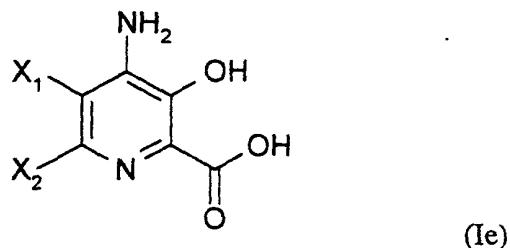
15 cette réaction étant conduite à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du solvant,

les composés de formule (Vb) pouvant alors être hydrolysés selon des techniques similaires à celles présentées pour la préparation des acides de formule (Ia) ci-dessus,

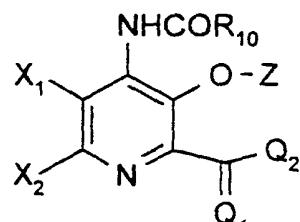
20 pour conduire aux acides de formule (Id) :



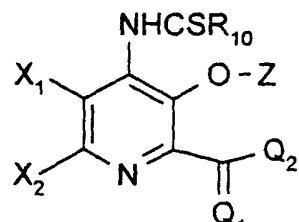
dans lesquels  $X_1$  et  $X_2$  sont tels que définis précédemment,  
 5       les nitrures de formule (Id) étant alors éventuellement réduits en dérivés aminés de  
 formule (Ie) :



dans lesquels  $X_1$  et  $X_2$  sont tels que définis précédemment,  
 10      par action d'un agent réducteur,  
 les acides de formules (Ia) à (Ie) pouvant être transformés en thioacides, en dérivés  
 15      imino ( $-\text{C}(=\text{NR}_1)$ ) ou encore amino-imino ( $-\text{C}(=\text{N}-\text{NR}_4\text{R}_5)$ ) selon des techniques  
 classiques bien connues de l'homme du métier spécialiste en synthèse organique,  
 20      les acides (Ia) à (Ie), ou leurs dérivés thio, imino et imino-amino définis ci-dessus,  
 substitués en position 3 (par rapport à l'atome d'azote pyridinique) par  $-\text{OH}$  ou  
 -méthoxy pouvant être soumis à diverses réactions déjà connues dans l'art antérieur  
 25      afin de conduire aux dérivés correspondants substitués en position 3 (par rapport à  
 l'atome d'azote pyridinique) par  $-\text{O-Z}$ , Z étant tel que défini pour les composés de  
 formule (I).  
 les composés de formule (I) définie précédemment pour lesquels Y représente le  
 25      radical amino ( $-\text{NH}_2$ ) pouvant être mis au contact d'un agent acylant en présence d'un  
 solvant et éventuellement d'une base, afin de conduire aux composés de formules  
 (VIa) et (VIb) :



(VIa)

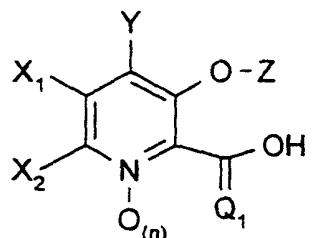


(VIb),

dans lesquels  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $Q_1$ ,  $Q_2$ ,  $Z$  et  $R_{10}$  sont tels que définis précédemment.

5

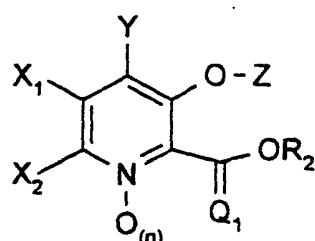
les dérivés d'acide picolinique de formule (VII) :



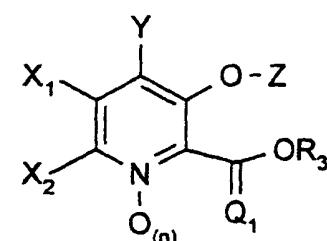
(VII)

10 dans lesquels  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $Q_1$ ,  $n$ ,  $Z$  et  $Y$  sont tels que définis précédemment,

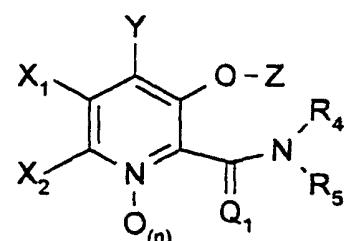
pouvant être mis en contact avec un réactif de formule  $R_2OH$ ,  $R_3SH$ , ou  $HNR_4R_5$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$  étant tels que définis précédemment, à une température comprise entre -80°C et 180°C (de préférence entre 0°C et 150°C) ou au point d'ébullition du 15 solvant, pour conduire respectivement aux composés de formules (VIIIa), (VIIIb), et (VIIIc), formant l'ensemble des composés de formule (VIII) :



(VIIIa)



(VIIIb)

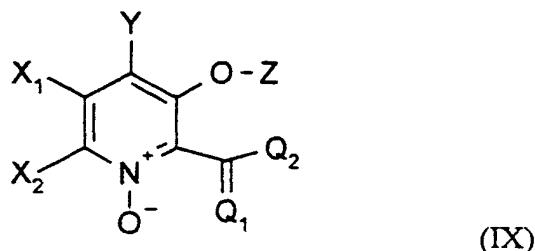


(VIIIc)

20

cas particuliers des composés de formule (I) dans lesquels  $Q_2$  représente respectivement  $-OR_2$ ,  $-SR_3$ , et  $-NR_4R_5$ ,

les composés de formule générale (IX) :

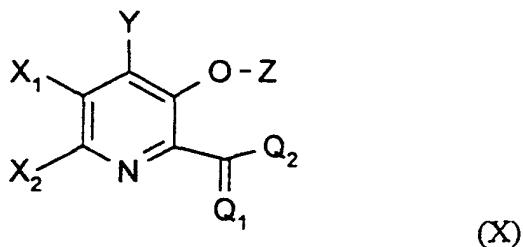


5

cas particuliers des composés de formule (I) pour lesquels n est égal à 1,

peuvent être obtenus par un procédé consistant à mettre en contact un composé de formule (X) :

10



cas particulier des composés de formule (I) pour lesquels n est égal à zéro,

15 avec un agent oxydant, l'eau oxygénée ou les peracides carboxyliques, boroniques, sulfurique.

2. Procédé de préparation selon la revendication 1, caractérisé en ce que le solvant utilisé pour la réaction d'halogénéation des composés de formule (III) en 20 composés de formule (IV) est choisi parmi le diéthyléther, le diisopropyléther, le tétrahydrofurane, le dioxane et le 1,2-diméthoxyéthane.

3. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que la réaction d'hydrolyse des composés de formule (IV) en 25 composés de formule (Ia) consiste à traiter le nitrile de formule (IVa) par un acide, en particulier l'acide chlorhydrique, iodhydrique ou bromhydrique, ou les acides

alkylsulfoniques, cette réaction d'hydrolyse étant réalisée dans l'acide en excès, en l'absence ou en présence d'un solvant, au reflux ou à une température comprise entre 20°C et 200°C.

5        4. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que l'acide utilisé est choisi parmi l'acide chlorhydrique, l'acide iodhydrique, l'acide bromhydrique et les acides alkylsulfoniques.

10      5. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que le solvant utilisé dans la réaction de transformation des composés de formule (IVa) en composés de formule (Va) est choisi parmi la diméthylformamide, la diméthylacétamide, la N-méthylpyrrolidone, la diméthylproylène-urée et le diméthylsulfoxyde.

15      6. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que le solvant utilisé dans la réaction de transformation des composés de formule (IVa) en composés de formule (Vb) est choisi parmi la diméthylformamide, la diméthylacétamide, la N-méthylpyrrolidone, la diméthylproylène-urée ou le diméthylsulfoxyde.

20      7. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'agent réducteur utilisé pour la réduction des composés de formule (Id) en composés de formule (Ie) est choisi parmi l'aluminohydure de lithium, la triphénylphosphine et l'hydrogène en présence d'un catalyseur.

25      8. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'agent acylant utilisé dans l'étape de préparation des composés de formules (VIa) et (VIb) est choisi parmi un halogénure d'acyle, un anhydride, un acide, un ester, un amide primaire et leurs homologues thio.

30      9. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'agent activant employé pour la formation des composés de formule (VIII) est choisi parmi le chlorure de thionyle, le chlorure d'oxalyle, le dicyclocarbodi-imide, le chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodi-imide, le 1-hydroxy-benzotriazole et l'oxychlorure de phosphore.

10. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que le solvant utilisé dans la réaction permettant l'obtention des composés de formule (VIII) est choisi parmi le pentane, l'hexane, l'heptane, l'octane, le benzène, le toluène, les xylènes, les halogénobenzènes, le diéthyléther, le di-isopropyléther, le tétrahydrofurane, le dioxane, le diméthoxyéthane, le dichlorométhane, le chloroforme, le 1,2-dichloroéthane, le 1,1,1-trichloroéthane, l'acétate de méthyle, l'acétate d'éthyle, l'acetonitrile, le propionitrile, le benzonitrile, la diméthylformamide, la diméthylacétamide, la N-méthylpyrrolidone, la diméthylprolylèneurée, le diméthylsulfoxyde, la pyridine ou l'eau, des mélanges de ces différents solvants pouvant être également utilisés.

11. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que la durée de la réaction permettant l'obtention des composés de formule (VIII) est comprise entre 0,1 et 48 heures.

12. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que la réaction permettant l'obtention des composés de formule (VIII) est réalisé en présence d'une base organique ou inorganique choisie parmi les hydroxydes de métaux alcalins et alcalino-terreux, les alcoolates de métaux alcalins et alcalino-terreux, les hydrures de métaux alcalins et alcalino-terreux, les carbonates et bicarbonates de métaux alcalins et alcalino-terreux et les bases organiques azotées.

13. Procédé selon la revendication 12, caractérisé en ce que la base organique ou inorganique est choisie parmi l'hydroxyde de sodium, de potassium, de césum ou de calcium, le *tertio*-butylate de potassium, l'hydrure de sodium, de potassium ou de césum, le carbonate de sodium, de potassium, de calcium ou le bicarbonate de sodium, de potassium ou de calcium, la pyridine, la triméthylamine, la triéthylamine ou la di-isopropyléthylamine, le 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ène et le 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène.

14. Procédé selon la revendication 11, caractérisé en ce qu'on utilise un excès de base liquide, choisie parmi la pyridine et les alkylpyridines, remplaçant ainsi le solvant.

15. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que les dérivés de l'acide 3-hydroxypicolinique de formule générale (I) sont tels que :

5        • X<sub>1</sub> et X<sub>2</sub> représentent chacun un atome d'hydrogène,  
• les autres substituants étant tels que définis pour la formule générale (I),

10      ainsi que les éventuels N-oxydes, isomères géométriques et/ou optiques, énantiomères et/ou diastéréoisomères, formes tautomères, les sels, complexes métalliques et métalloïdiques des composés de formule (I) tels qu'ils viennent d'être définis.

15      16. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que les dérivés de l'acide 3-hydroxypicolinique de formule générale (I) sont tels que :

20        • Q<sub>1</sub> est choisi parmi l'atome d'oxygène et de soufre,  
• les autres substituants étant tels que définis pour la formule générale (I),

25      ainsi que les éventuels N-oxydes, isomères géométriques et/ou optiques, énantiomères et/ou diastéréoisomères, formes tautomères, les sels, complexes métalliques et métalloïdiques des composés de formule (I) tels qu'ils viennent d'être définis.

30      17. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que les dérivés de l'acide 3-hydroxypicolinique de formule générale (I) sont tels que :

35        • Z est choisi parmi un radical alkyle, l'atome d'hydrogène, un radical alkoxyalkyle, haloalkoxy-alkyle, alkylthioalkyle, haloalkylthioalkyle, N-alkylamino-alkyle, N,N-dialkylaminoalkyle, acylaminoalkyle, acyle, thioacyle, cyanoalkyle, alkoxythiocarbonyle, N-alkylaminothiocarbonyle, N,N-dialkylaminothiocarbonyle et alkylsulfinyle,  
les autres substituants étant tels que définis pour la formule générale (I),

ainsi que les éventuels N-oxydes, isomères géométriques et/ou optiques, énantiomères et/ou diastéréoisomères, formes tautomères, les sels, complexes métalliques et métalloïdiques des composés de formule (I) tels qu'ils viennent d'être définis.

5

18. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que les dérivés de l'acide 3-hydroxypicolinique de formule générale (I) sont tels que :

10

- Y est choisi parmi l'atome d'hydrogène, un atome d'halogène, le radical hydroxy, mercapto, nitro, thiocyanato, azido, cyano, pentafluorosulfonyle, un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, alkoxyalkyle, haloalkoxyalkyle, alkylthioalkyle, haloalkylthioalkyle, alkylsulfinyle, haloalkylsulfinyle, alkylsulfonyle, haloalkylsulfonyle, alkoxsulfonyle, un groupe amino, N-alkylamino, N,N-dialkylamino, -NHCOR<sub>10</sub>, -NHCSR<sub>10</sub>, N-arylmino, N,N-diarylmino, arylcarbonylamino, arylthiocarbonylamino, aryloxythiocarbonylamino, et N,N-arylalkylaminothiocarbonylamino,
- les autres substituants étant tels que définis pour la formule générale (I),

15

ainsi que les éventuels N-oxydes, isomères géométriques et/ou optiques, énantiomères et/ou diastéréoisomères, formes tautomères, les sels, complexes métalliques et métalloïdiques des composés de formule (I) tels qu'ils viennent d'être définis.

20

19. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que les dérivés de l'acide 3-hydroxypicolinique de formule générale (I) sont tels que :

25

- Q<sub>2</sub> représente un groupe -NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, dans lequel R<sub>4</sub> représente l'atome d'hydrogène, et R<sub>5</sub> est choisi parmi un radical alkyle comprenant de 1 à 12 atomes de carbone en chaîne linéaire ou ramifiée, éventuellement substitué, haloalkyle, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, alcényle, alcynyle et un radical choisi parmi aryle, arylalkyle, hétérocyclyle et hétérocyclalkyle, éventuellement substitué par un ou

35

plusieurs radicaux R<sub>9</sub> et/ou aryle et/ou arylalkyle, identiques ou différents et/ou un groupement -T-R<sub>8</sub>,

- les autres substituants étant tels que définis pour la formule générale (I),

5 ainsi que les éventuels N-oxydes, isomères géométriques et/ou optiques, énantiomères et/ou diastéréoisomères, formes tautomères, les sels, complexes métalliques et métalloïdiques des composés de formule (I) tels qu'ils viennent d'être définis.

10 20. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que les dérivés de l'acide 3-hydroxypicolinique de formule générale (I) possèdent les caractéristiques suivantes prises isolément ou en combinaison :

- X<sub>1</sub> et X<sub>2</sub> représentent chacun un atome d'hydrogène,
- Z est choisi parmi un radical alkyle, l'atome d'hydrogène, un radical alkoxyalkyle, haloalkoxy-alkyle, alkylthioalkyle, haloalkylthioalkyle, N-alkylamino-alkyle, N,N-dialkylaminoalkyle, acylaminoalkyle, acyle, thioacyle, cyanoalkyle, alkoxythiocarbonyle, N-alkylaminothiocarbonyle, N,N-dialkylaminothiocarbonyle et alkylsulfinyle,
- Y est choisi parmi l'atome d'hydrogène, un atome d'halogène, le radical hydroxy, mercapto, nitro, thiocyanato, azido, cyano, pentafluorosulfonyle, un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, alkoxyalkyle, haloalkoxyalkyle, alkylthioalkyle, haloalkylthioalkyle, alkylsulfinyle, haloalkylsulfinyle, alkylsulfonyle, haloalkylsulfonyle, alkoxy sulfonyle, un groupe amino, N-alkylamino, N,N-dialkylamino, -NHCOR<sub>10</sub>, -NHCSR<sub>10</sub>, N-aryl amino, N,N-diaryl amino, arylcarbonyl amino, arylthiocarbonyl amino, aryloxythiocarbonyl amino, et N,N-arylalkylaminothiocarbonyl amino,
- Q<sub>1</sub> est choisi parmi l'atome d'oxygène et de soufre,
- Q<sub>2</sub> représente un groupe -NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, dans lequel R<sub>4</sub> représente l'atome d'hydrogène, et R<sub>5</sub> est choisi parmi un radical alkyle comprenant de 1 à 12 atomes de carbone en chaîne linéaire ou ramifiée, éventuellement substitué, haloalkyle, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, alcényle, alcynyle et un radical choisi parmi aryle, arylalkyle, hétérocyclyle et hétérocyclalkyle, éventuellement substitué par un ou

plusieurs radicaux R<sub>9</sub> et/ou aryle et/ou arylalkyle, identiques ou différents et/ou un groupement -T-R<sub>8</sub>,

- les autres substituants étant tels que définis pour la formule générale (I),

5 ainsi que les éventuels N-oxydes, isomères géométriques et/ou optiques, énantiomères et/ou diastéréoisomères, formes tautomères, les sels, complexes métalliques et métalloïdiques des composés de formule (I) tels qu'ils viennent d'être définis.

10 21. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que les dérivés de l'acide 3-hydroxypicolinique de formule générale (I) possèdent les caractéristiques suivantes :

- X<sub>1</sub> et X<sub>2</sub> représentent chacun un atome d'hydrogène,
- Z est choisi parmi un radical alkyle, l'atome d'hydrogène, un radical alkoxyalkyle, haloalkoxy-alkyle, alkylthioalkyle, haloalkylthioalkyle, N-alkylamino-alkyle, N,N-dialkylaminoalkyle, acylaminoalkyle, acyle, thioacyle, cyanoalkyle, alkoxythiocarbonyle, N-alkylaminothiocarbonyle, N,N-dialkylaminothiocarbonyle et alkylsulfinyle,
- Y est choisi parmi l'atome d'hydrogène, un atome d'halogène, le radical hydroxy, mercapto, nitro, thiocyanato, azido, cyano, pentafluorosulfonyle, un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, alkoxyalkyle, haloalkoxyalkyle, alkylthioalkyle, haloalkylthioalkyle, alkylsulfinyle, haloalkylsulfinyle, alkylsulfonyle, haloalkylsulfonyle, alkoxy sulfonyle, un groupe amino, N-alkylamino, N,N-dialkylamino, -NHCOR<sub>10</sub>, -NHCSR<sub>10</sub>, N-aryl amino, N,N-diaryl amino, arylcarbonyl amino, arylthiocarbonyl amino, aryloxythiocarbonyl amino, et N,N-arylalkylaminothiocarbonyl amino,
- Q<sub>1</sub> est choisi parmi l'atome d'oxygène et de soufre,
- Q<sub>2</sub> représente un groupe -NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, dans lequel R<sub>4</sub> représente l'atome d'hydrogène, et R<sub>5</sub> est choisi parmi un radical alkyle comprenant de 1 à 12 atomes de carbone en chaîne linéaire ou ramifiée, éventuellement substitué, haloalkyle, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, alcényle, alcynyle et un radical choisi parmi aryle, arylalkyle, hétérocyclyle et hétérocyclalkyle, éventuellement substitué par un ou

plusieurs radicaux R<sub>g</sub> et/ou aryle et/ou arylalkyle, identiques ou différents et/ou un groupement -T-R<sub>g</sub>,

- les autres substituants étant tels que définis pour la formule générale (I),

5 ainsi que les éventuels N-oxydes, isomères géométriques et/ou optiques, énantiomères et/ou diastéréoisomères, formes tautomères, les sels, complexes métalliques et métalloïdiques des composés de formule (I) tels qu'ils viennent d'être définis.

10 22. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que les dérivés de l'acide 3-hydroxypicolinique de formule générale (I) possèdent les caractéristiques suivantes :

- X<sub>1</sub> et X<sub>2</sub> représentent chacun un atome d'hydrogène,
- Z est choisi parmi un radical alkyle, l'atome d'hydrogène, un radical alkoxyalkyle, haloalkoxy-alkyle, alkylthioalkyle, haloalkylthioalkyle, N-alkylamino-alkyle, N,N-dialkylaminoalkyle, acylaminoalkyle, acyle, thioacyle, cyanoalkyle, alkoxythiocarbonyle, N-alkylaminothiocarbonyle, N,N-dialkylaminothiocarbonyle et alkylsulfinyle,
- Y est choisi parmi l'atome d'hydrogène, un atome d'halogène, le radical hydroxy, azido, alkoxy, alkylthio, alkylsulfonyle, un groupe amino, -NHCOR<sub>10</sub>, et -NHCSR<sub>10</sub>,
- Q<sub>1</sub> représente l'atome d'oxygène,
- Q<sub>2</sub> représente un groupe -NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, dans lequel R<sub>4</sub> représente l'atome d'hydrogène, et R<sub>5</sub> est choisi parmi un radical aryle, arylalkyle, hétérocyclyle et hétérocyclylalkyle, éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux R<sub>g</sub> et/ou aryle et/ou arylalkyle, identiques ou différents et/ou un groupement -T-R<sub>g</sub>,
- les autres substituants étant tels que définis pour la formule générale (I),

30 ainsi que les éventuels N-oxydes, isomères géométriques et/ou optiques, énantiomères et/ou diastéréoisomères, formes tautomères, les sels, complexes métalliques et métalloïdiques des composés de formule (I) tels qu'ils viennent d'être définis.

23. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que les dérivés de l'acide 3-hydroxypicolinique de formule générale (I) sont :

5        • le 3-hydroxy-N-{[3-(trifluorométhyl)benzyl]oxy}-2-pyridine carboxamide,

10      • le 1-{3-hydroxy-2-[(4-phénoxyanilino)carbonyl]-4-pyridinyl}-1,2-triazadién-2-i um,

15      • le 4-amino-3-hydroxy-N-{4-[4-(trifluorométhyl)phénoxy]phényl}-2-pyridine carboxamide,

20      • le 4-amino-3-hydroxy-N-[4-(4-méthylphénoxy)phényl]-2-pyridine carboxamide,

25      • le 4-(formylamino)-3-hydroxy-N-{4-[3-(trifluorométhyl)phénoxy]phényl}-2-pyridine carboxamide,

30      • le N-[4-(4-chlorophénoxy)phényl]-4-(formylamino)-3-hydroxy-2-pyridine carboxamide,

35      • le 4-(formylamino)-3-hydroxy-N-{4-[4-(trifluorométhyl)phénoxy]phényl}-2-pyridine carboxamide, et

40      • le N-[4-(benzyloxy)phényl]-4-(formylamino)-3-hydroxy-2-pyridine carboxamide,

ainsi que les éventuels N-oxydes, isomères géométriques et/ou optiques, énantiomères et/ou diastéréoisomères, formes tautomères, les sels, complexes métalliques et métalloïdiques.

25      24. Utilisation des composés obtenus par le procédé selon l'une des revendications précédentes comme matières actives fongicides dans le domaine agrochimique ainsi qu'en thérapeutique humaine et animale.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/FR 01/00044

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 C07D213/81 A01N43/40

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 C07D A01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	T. SAKAMOTO ET AL.: "Site-selectivity in the cyanation of 3-substituted pyridine 1-oxides with trimethylsilylanecarbonitrile" CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN., vol. 33, no. 2, 1985, pages 565-571, XP002166800 PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN. TOKYO., JP ISSN: 0009-2363 the whole document ----- -/-	1

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 May 2001

Date of mailing of the international search report

29/05/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patenttaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bosma, P

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International / Application No

PCT/FR 01/00044

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>DATABASE WPI            Section Ch, Week 199944            Derwent Publications Ltd., London, GB;            Class B03, AN 1999-522674            XP002150334            &amp; JP 11 228542 A (MEIJI SEIKA KAISHA LTD),            24 August 1999 (1999-08-24)            cited in the application            abstract</p> <p>---</p>	1,24
A	<p>WO 95 25723 A (AGREVO UK LTD ;RIORDAN            PETER DOMINIC (GB); BODDY IAN KENNETH            (NZ);) 28 September 1995 (1995-09-28)            * composé 77 *            examples</p> <p>---</p>	1,24
X,P	<p>WO 00 26191 A (IMAMURA KEIICHI ;MITOMO            KOUICHI (JP); SAKANAKA OSAMU (JP);            TERAOKA) 11 May 2000 (2000-05-11)            examples</p> <p>---</p>	1,24
A,P	<p>EP 1 013 169 A (MEIJI SEIKA KAISHA)            28 June 2000 (2000-06-28)            the whole document</p> <p>&amp; WO 99 11127 A 11 March 1999 (1999-03-11)            cited in the application</p> <p>---</p>	1,24

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 01/00044

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
JP 11228542	A	24-08-1999		NONE		
WO 9525723	A	28-09-1995		AT 168099 T AU 688473 B AU 1898195 A BR 9507105 A CN 1143954 A CZ 9602690 A DE 69503365 D DE 69503365 T EP 0750611 A HU 74778 A, B JP 9510471 T PL 316289 A US 5756524 A ZA 9502205 A		15-07-1998 12-03-1998 09-10-1995 09-09-1997 26-02-1997 11-12-1996 13-08-1998 07-01-1999 02-01-1997 28-02-1997 21-10-1997 06-01-1997 26-05-1998 31-10-1995
WO 0026191	A	11-05-2000		AU 1076800 A		22-05-2000
EP 1013169	A	28-06-2000		AU 8887898 A CN 1268866 T WO 9911127 A		22-03-1999 04-10-2000 11-03-1999

**A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE**  
**CIB 7 C07D213/81 A01N43/40**

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

**B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE**

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

**CIB 7 C07D A01N**

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

**CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data**

**C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS**

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>T. SAKAMOTO ET AL.: "Site-selectivity in the cyanation of 3-substituted pyridine 1-oxides with trimethylsilane carbonitrile" CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN., vol. 33, no. 2, 1985, pages 565-571, XP002166800            PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN. TOKYO., JP            ISSN: 0009-2363            le document en entier            ---            -/-</p>	1

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- \*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \*&\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

8 mai 2001

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

29/05/2001

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Bosma, P

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Inte	ale No
PCT/FR 01/00044	

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	DATABASE WPI Section Ch, Week 199944 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B03, AN 1999-522674 XP002150334 & JP 11 228542 A (MEIJI SEIKA KAISHA LTD), 24 août 1999 (1999-08-24) cité dans la demande abrégé ---	1,24
A	WO 95 25723 A (AGREVO UK LTD ; RIORDAN PETER DOMINIC (GB); BODDY IAN KENNETH (NZ);) 28 septembre 1995 (1995-09-28) * composé 77 * exemples ---	1,24
X,P	WO 00 26191 A (IMAMURA KEIICHI ; MITOMO KOUICHI (JP); SAKANAKA OSAMU (JP); TERAOKA) 11 mai 2000 (2000-05-11) exemples ---	1,24
A,P	EP 1 013 169 A (MEIJI SEIKA KAISHA) 28 juin 2000 (2000-06-28) le document en entier & WO 99 11127 A 11 mars 1999 (1999-03-11) cité dans la demande ---	1,24

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
JP 11228542 A	24-08-1999	AUCUN	
WO 9525723 A	28-09-1995	AT 168099 T AU 688473 B AU 1898195 A BR 9507105 A CN 1143954 A CZ 9602690 A DE 69503365 D DE 69503365 T EP 0750611 A HU 74778 A,B JP 9510471 T PL 316289 A US 5756524 A ZA 9502205 A	15-07-1998 12-03-1998 09-10-1995 09-09-1997 26-02-1997 11-12-1996 13-08-1998 07-01-1999 02-01-1997 28-02-1997 21-10-1997 06-01-1997 26-05-1998 31-10-1995
WO 0026191 A	11-05-2000	AU 1076800 A	22-05-2000
EP 1013169 A	28-06-2000	AU 8887898 A CN 1268866 T WO 9911127 A	22-03-1999 04-10-2000 11-03-1999